

1960

Georgi Georgiev



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554419_0107

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Keining)

ÜBER DEN EINFLUSS VON PANTHENOL, ADRENALIN UND
NICOTINSÄUREMETHYLESTER AUF DIE MITOSERATE
WACHSENDER HAARFOLLIKEL BEI DER ALBINOMAUS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von

GEORGI GEORGIEV

aus Mainz

1960

Dekan: Professor Dr.med. Dr.med.dent. M. HERRMANN

Referent: Professor Dr.med. O. BRAUN-FALCO

Korreferent: Professor Dr.med. E. KEINING

Tag der mündlichen Prüfung: 23.11.1960

Datum des Diploms 23. Nov. 1960



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG:

1. Über das Haarwachstum bei der Albinomaus	1
2. Die Haarwachstumswelle bei der Albinomaus	5
3. Die Gefäßversorgung des Haarfollikels während des Haarwachstumszyklus	6
4. Geschlecht und die Tagesperiodizität der Kernteilungen ..	7
5. Die Synchronisation des Haarzyklus durch mechanische Epilation	7
6. Die Colchizin-Methode und ihre Bedeutung beim Studium der Mitosen	9
7. Ergebnisse aus der Literatur mit spezieller Bedeutung für die vorliegende Arbeit	10
a) Das Verhalten der mitotischen Aktivität in der Haarmatrix während eines normalen, unbeeinflussten Haarzyklus bei der Albinomaus	10
b) Über Pantothensäure und ihre Wirkung bei Haarwuchsstörungen	12
c) Zur Frage der hyperämisierenden Wirkung der Nicotin- säureester auf die menschliche Haut und ihre therapeutische Anwendung bei Alopecien	14
d) Zur Frage der Wirkung von Nebennierenhormonen, und speziell von Adrenalin, auf die mitotische Aktivität der Epidermis und Haarfollikel bei der Albinomaus ..	16

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

1. Material	18
2. Versuchsanordnung	19
3. Ergebnisse	23

III. BESPRECHUNG UND ZUSAMMENFASSUNG:

1. Besprechung	28
a) Vergleich der Mitosewerte der nur mit Colchizin behandelten Tiere (Kontrollgruppen) der vorliegenden Arbeit mit Ergebnissen aus der Literatur	28
b) Vergleich der Mitosewerte der mit Bepanthen behandelten Tiere untereinander und mit den Werten der Kontrollgruppen	28
c) Vergleich der Mitosewerte der mit Nicotinsäure- methylester behandelten Tiere untereinander und mit den Werten der Kontrollgruppen	30
d) Vergleich der Mitosewerte der mit Adrenalin behandelten Tiere untereinander, mit den Werten der Kontrollgruppen sowie mit den Ergebnissen aus der Literatur	31
2. Zusammenfassung	32

IV. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

1. Tabellen	33
2. Abbildungen	41

V. LITERATURVERZEICHNIS

47

I. EINLEITUNG

Der frühzeitige Haarausfall regte schon seit ehemals zur Erzeugung zahlreicher haarwachstumsfördernder Mittel an. Da die mitotische Aktivität im Bereich der Haarmatrix ohne Zweifel als Maß für die Wachstumsintensität des Haares angesehen werden kann, soll in der vorliegenden Arbeit anhand der mitotischen Aktivität die Beeinflussung des Haarwachstums durch Pantothersäure, Nikotin-säuremethylester, Adrenalin, physiologische NaCl-Lösung und destilliertes Wasser untersucht werden, wobei physiologische NaCl-Lösung und destilliertes Wasser lediglich als Kontrollsubstanzen benutzt wurden. Für einige der genannten Substanzen wurde in der Literatur (12, 13, 14, 15, 37, 44, 48, 49, 64, 72, 76, 77, 78, 83, 92, 93) bereits eine Einflußnahme auf das Haarwachstum beschrieben. Anhand exakter Mitosezahlungen wurde ihr Einfluß auf das Haarwachstum bisher jedoch noch nicht untersucht.

Die nachstehend aufgeführten Kapitel dienen als Grundlage zu dieser Arbeit und sollen die in dieser Arbeit angewandte Technik erläutern.

1. Über das Haarwachstum der Albinomaus

Für die experimentelle Untersuchung der verschiedenen auf das Haarwachstum einwirkenden Faktoren ist eine genaue Kenntnis der histologischen Verhältnisse bei den Versuchstieren notwendig.

Bei der Albinomaus wachsen die Haare in einem ganz bestimmten Zyklus (22, 30, 73, 74), der aus einer Wachstumsperiode, in der ein Haar gebildet wird und wächst, und einer Ruheperiode, in der das Haar als Kolbenhaar in gleicher Länge bis zum Ausfallen verharret, besteht. Durch periodisch ablaufende Haarwachstumszyklen wiederholt sich die Histogenese der Haare zeitlebens. Das Wachstum der Haare unterliegt also einem rhythmischen Ablauf, wie KÜNTZEL, VAGO und SEITZ (1937) beschrieben haben. Die grundlegenden Vorgänge der Haarentwicklung und des Haarwachstums sind bei allen Säugetieren im Prinzip die gleichen, lediglich wird die Einteilung der Entwicklungs-vorgänge in Stadien von den einzelnen Autoren verschieden dargestellt.

DANNEEL (1931) unterscheidet lediglich zwischen der Bildung des Haarfollikels einerseits und des Haares andererseits. STÖHR (1903) hingegen teilt den Haarwachstumszyklus in folgende Stadien ein: Haarkeim, Haarzapfen, Bulbus-haar und Scheidenhaar. Für das Haarwachstum der Maus erscheint zweckmäßi-

ger die von DRY (1926) beschriebene Unterteilung in drei Phasen, Anagen, Catagen, Telogen, welche den meisten späteren Arbeiten zugrunde gelegt wurde.

Im "Anagen", der Wachstumsperiode des Haares, findet vom 1. bis 17. Tag des Zyklus die Proliferation des Haarkeimes, die Entwicklung des Bulbus und schließlich die Produktion des Haares statt.

Im "Catagen", dem kurzen Übergangsstadium von Wachstumsperiode zur Ruheperiode, kommt es vom 17. bis 19. Tag des Zyklus zum Nachlassen der Proliferation (die mitotische Aktivität im Bulbus hört auf) und zur Bildung des Haarkolbens sowie des neuen Haarkeims. Danach, vom 20. bis 30. Tag des Haarzyklus, tritt das als "Telogen" bezeichnete Ruhestadium ein, das mit dem Abstoßen des alten Haares und Einsetzen der mitotischen Aktivität im neuen Haarkeim endet.

Etwa 3 bis 4 Tage vor der Geburt (FRASER 1928, CHASE 1954, MONTAGNA 1956) erscheint als erstes Zeichen der Haarentwicklung eine lokale Vermehrung der Zellen des Stratum germinativum - der Haarkeim.

Im Bereich des Corium bildet sich nun die prospektive Papille, die zunächst als Zellverdichtung unterhalb jener lokalen Zellvermehrung des Stratum germinativum sichtbar wird. Der Haarkeim wächst nunmehr in die Tiefe vor und verbreitert sich an seiner Basis (nach WOLBACH 1951 während des ersten Lebensstages), stülpt sich ein und bildet so den Bulbus. Die prospektive Papille hat sich inzwischen vergrößert und ist nun von dem in die Tiefe wachsenden Epithelstrang (Bulbus) glockenförmig umgeben. Über der basalen Zellschicht dieses Epithelstranges beginnt die Bildung der inneren Wurzelscheide als eine dünne Keratinkuppel. Damit trennen sich jetzt die peripheren Zellen von dem Kern des Follikels (BUTCHER 1951, CHASE 1954). Die peripheren Zellen bleiben mit dem Stratum germinativum in Verbindung und bilden die äußere Wurzelscheide; aus dem Kern entwickelt sich der Schaft des Haares und die innere Wurzelscheide (BUTCHER 1951, CHASE 1954).

Der Kegel der inneren Wurzelscheide wächst durch die Röhre der äußeren Wurzelscheide nach oben, während die Basis des Follikels weiter in die Tiefe dringt. Die innere Wurzelscheide läßt sich durch ihr glasiges Aussehen gut von der äußeren unterscheiden. In ihrem basalen Abschnitt kann man die Huxley'sche und Henley'sche Schicht erkennen. Die zukünftige Matrix zeigt sich nunmehr im Bereich des Bulbus durch Hervortreten der Zellen, die die Oberfläche der Papillen bedecken. Im Bereich der Basis der Papille werden diese Zellen zu Zellen der Cuticula, der Rinde des Haares und innerer Wurzelschei-

de. Die Zellen über der Spitze der Papille werden zum Mark des Haares. Das Material des Haares und der inneren Wurzelscheide wird also beständig von den Zellen der Matrix nachgeliefert. Mit dem Versiegen der Proliferation im Bereich der Matrix stellt das Haar sein Wachstum ein. Das Anagen ist abgeschlossen.

Die im vorstehenden beschriebene Periode des Wachstums des Haares, das Anagen, wurde von CHASE, RAUCH und SMITH (1951) in 6 Stufen unterteilt. Es erscheint besonders für experimentelle Studien wesentlich, auf diese Unterteilung einzugehen, da die Vielfalt der Veränderungen während dieses Wachstumsstadiums für die vorliegende Arbeit eine genaue zeitliche Einordnung in den Wachstumszyklus erfordert.

CHASE, RAUCH und SMITH bezeichneten als Anagen I die Zeit während des 1. bis 2. Tages des Haarzyklus, in der die Zellen des Stratum germinativum vermehrte Kernteilungen zeigen. Im Anagen II während des 2. Tages beobachteten sie das Herabwachsen aus dem Bereich der epithelialen Zellvermehrung in die Tiefe. Es zeigt sich in diesem Stadium im basalen Bereich dieses Epithelstranges schon die Andeutung der Papillenhöhlung, und die dünne Keratinkuppel der inneren Wurzelscheide. Im folgenden Anagen III während des 3. bis 4. Tages des Haarzyklus wächst die innere Wurzelscheide in der Röhre der äußeren Wurzelscheide vor, die Papillenhöhlung ist vollständig ausgebildet. Im Bereich des Bulbus sind die Zellen, die die Papille umgeben, als Matrixzellen deutlicher vorgetreten. Im Bereich der äußeren Wurzelscheide zeigt sich besondere mitotische Aktivität, der Follikel wächst in die Tiefe.

Im Anagen V während des 7. bis 8. Tages des Haarwachstumszyklus ist der Haarschaft über die innere Wurzelscheide, die in Höhe des Talgdrüsenausführungsganges endet, hinausgewachsen. Die Spitze des Haares hat die Epidermis erreicht. Die Papillenhöhle zeigt sich in den meisten Follikeln exzentrisch zusammengepreßt. Der Bulbus zeigt seinen größten Durchmesser. Im Anagen VI vom 9. Tag bis etwa zum 17. und 18. Tag des Haarwachstumszyklus zeigt sich im Bereich der Matrix starke mitotische Aktivität. Wenn auch die Mitosewerte am 12. Tag bereits ihr Maximum erreicht haben und während der letzten Tage des Anagen VI ein signifikantes Absinken der Mitosezahl erkennbar wird (Hans OHNACKER 1960), so liegen doch die Mitosewerte während des gesamten Anagen VI höher als in den vorangehenden Stadien des Anagen. Das Anagen VI kann somit als das Stadium des raschen Haarwachstums bezeichnet werden. Das Haar wächst jetzt über die Hautoberfläche vor. Am 14. Tag des Haarwachstums zeigt der Follikel seine größte Länge (Hans OHNACKER 1960, Helmut OHNACKER 1960). Nach dem 18. Tag des Haarwachstumszyklus er-

lischt die mitotische Aktivität im Bereich der Matrix, das Haarwachstum ist beendet.

In einem kurzen Übergangsstadium, dem Catagen, vollzieht sich nunmehr die Umwandlung des aktiven Follikels mit dem Papillenhaar in den Ruhefollikel mit dem Kolbenhaar. Die Umformungen, die nur den unterhalb der Talgdrüse gelegenen Teil des Follikels betreffen (DRY 1926), vollziehen sich innerhalb von zwei Tagen, um den 19. Tag des Haarwachstumszyklus. Die innere Wurzelscheide löst sich im Bereich des Bulbus, beginnend nach der Talgdrüse hin, auf. Das untere Ende der Haarrinde wandelt sich um in einen verhornten pinselartigen Kolben, der umgeben ist von einer Kapsel aus teilweise verhornten Zellen (CHASE 1954, MONTAGNA 1956). Diese Kapsel ist eingehüllt vom sogenannten epithelialen Sack, dessen Zellen offenbar der äußeren Wurzelscheide entstammen (MONTAGNA 1956). Der Follikel verkürzt sich während des Catagen bis weit ins Corium. Das Kolbenhaar bewegt sich nach oben und erreicht etwa unterhalb der Höhe der Talgdrüse seine Ruhelage, in der es bis zum Ausfallen verhartet. Das Haar ragt jetzt am weitesten über die Hautoberfläche hinaus. Während sich der untere Abschnitt der äußeren Wurzelscheide und der restliche Bulbus auf einen epithelialen Strang verkürzen (KÜNTZEL, VAGO und SEITZ 1937; CHASE 1954; MONTAGNA und van SCOTT 1958; BULLOUGH und LAURENCE 1958), wird die Papille mit gehoben. Ihre Zellen gehen dabei größtenteils zugrunde (BUTCHER 1951). Zwischen Kolbenscheide und Papille bildet sich der Keim der nächsten Haar-generation (DRY 1926).

Das nun folgende Ruhestadium des Haares, das Telogen, erstreckt sich vom 21. Tag des Haarwachstumszyklus über die nächsten 8 bis 10 Tage, bis zum Beginn mitotischer Aktivität im neuen Haarkeim (CHASE, RAUCH und SMITH 1951; BUTCHER 1934 und 1951; MONTAGNA 1956; WOLBACH 1951). Während dieses Stadiums steckt das Kolbenhaar in einem ruhenden Follikel. Der Haarkeim, der gegen Ende der Catagenphase gebildet wurde (DRY 1926), verbleibt also während des Telogen inaktiv.

Am 30. (DRY 1926; CHASE, RAUCH und SMITH 1951) oder am 28. Tag (WOLBACH 1951; Hans OHNACKER 1960) des Haarwachstumszyklus zeigt sich mitotische Aktivität im Bereich des Haarkeimes. Damit beginnt das Wachstum der neuen Haargeneration. Es verläuft nach demselben Modus, wie es oben für die erste Haargeneration beschrieben wurde, mit dem Unterschied, daß die Entwicklung jetzt nicht direkt vom Stratum germinativum ausgeht, sondern vom Haarkeim.

2. Die Haarwachstumswelle bei der Albinomaus

Im Gegensatz zur jahreszeitlichen Mauserung bei einer Reihe von Säugetieren und im Gegensatz zur Haarentwicklung des Menschen, bei dem jeder Haarfollikel einen eigenen vom Nachbarfollikel unabhängigen Zyklus durchläuft, wurde für die Maus und für die Ratte eine Mauserung beschrieben, die wellenförmig nach bestimmter Gesetzmäßigkeit über den Körper abläuft (COLLINS 1918, DRY 1926, HADDOW et al. 1945, GIBBS 1941, FRASER 1951 und BUTCHER 1951). Bei der ersten Haargeneration beginnt diese Welle im Bereich des Rückens (BORUM 1954), wobei die ersten Haare bei der nackt zur Welt kommenden Maus etwa 2 bis 3 Tage nach der Geburt im Bereich des Kopfes, des Halses und des Rückens sichtbar werden. Auf der Bauchseite erscheinen die ersten Haare am 4. und 5. Lebenstag. Am 8. bis 10. Lebenstag ist der Rücken der Maus von einem dichten Fell bedeckt, während im Bereich des Bauches feinere und kürzere Haare vorhanden sind. Etwa am 12. Tag nach der Geburt ist nach BORUM (1954) diese wellenförmige Entwicklung der ersten Haargeneration abgeschlossen. Um den 29. bis 32. Lebenstag zeigen sich die ersten Haare der zweiten Haargeneration, und zwar zunächst an der ventralen Halsseite und schreiten von dort über das Abdomen fort. Die Haarwachstumswelle verläuft nunmehr über die Flanken aufwärts zur Rückenmitte, wo die Wellen beider Seiten in der Medianlinie zusammentreffen. Alle folgenden Haargenerationen folgen in ihrer Entwicklung dem Ausbreitungsschema, wie es eben für die zweite Haargeneration beschrieben wurde. Nur die Haarfollikel eines begrenzten Gebietes befinden sich bei der Maus also in der gleichen Wachstumsphase. Zwischen verschiedenen Körperregionen bestehen aber wegen des wellenförmigen Ablaufs der Haarentwicklung größere zeitliche Unterschiede in der Entwicklung, und somit Phasenverschiedenheit. Erst während des späten Telogen befinden sich alle Haarfollikel in gleicher Phase, da sich nun die Follikel, die das früheste Wachstum gezeigt hatten, als auch diejenigen, die zuletzt von der Wachstumswelle ergriffen wurden, in Ruhepause befinden. Die Erkenntnis, daß sich die Follikel eines größeren Hautbezirks in verschiedenen Wachstumsphasen befinden können, ist für experimentelle Untersuchungen wesentlich. Rasieren eines bestimmten Hautgebietes vermag das Haarwachstum nicht zu synchronisieren, da nur die sich im Anagen befindenden Haare weiteres Wachstum zeigen werden und aus der Haut austreten, nicht dagegen die sich in Ruhepause befindenden. Die Regelmäßigkeit der Haarwachstumswellen verliert sich von der dritten Haargeneration ab, mit jeder neuen Generation in steigendem Maße.

Nur die beiden ersten Haargenerationen können deshalb in ihrer Entwicklung durch die einzelnen Wachstumsphasen verfolgt werden.

3. Die Gefäßversorgung des Haarfollikels während des Haarwachstumszyklus

Es ist selbstverständlich, daß ein so hochaktives System wie der wachsende Haarfollikel über eine ausreichende Blutversorgung verfügen muß. Insbesondere der unterhalb der Talgdrüse gelegene Follikelabschnitt, dessen Zellen durch ihre mitotische Aktivität hauptsächlich für das Wachstum des Follikels und des Haares sorgen (Helmut OHNACKER 1960), benötigt während dieser Periode stärkster Proliferation eine wesentlich stärkere Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen als während der Zeit, in der der Follikel ruht. Veränderungen in der Gefäßversorgung der Haarfollikel während des Haarzyklus, die diesen Vorstellungen entsprechen, werden von HADDOW und RUDALL (1945), HADDOW et al. (1945) und DURWARD und RUDALL (1950) nachgewiesen: Die aktiven Haarfollikel sind bis in Höhe der Talgdrüsen von einem dichten Geflecht von Kapillaren umgeben, während die Kapillaren des Follikels im Kolbenhaarstadium im Kapillarnetz des Corium kaum auffallen. Dabei werden wahrscheinlich keine neuen Kapillaren gebildet, sondern nur das schon bestehende Kapillarnetz erweitert (BULLOUGH und LAURENCE 1958). MOTT-RAM (1945) zeigte, daß mit Erscheinen von Kapillaren um die aktiven Follikel die Kapillaren der Coriumpapillen weniger deutlich zu erkennen sind. Die Blutversorgung des aktiven Follikels kann wohl auf Kosten der Epidermis intensiver gestaltet werden.

Ob die Verstärkung der Blutversorgung den primären Reiz darstellt, durch den der ruhende Follikel zu neuer Aktivität gezwungen wird (HADDOW und RUDALL (1945); HADDOW et al. (1945)), ist fraglich. Wahrscheinlich geht der initiale Anstoß zu neuer Proliferation im Follikel nicht vom Kapillarsystem aus (BULLOUGH und LAURENCE 1958); er ist auch nicht nervöser Natur und erfolgt nicht durch Diffusion einer Substanz von Follikel in Follikel (DURWARD und RUDALL 1949). BULLOUGH und LAURENCE (1958) vertreten die Hypothese, daß der erste Reiz zu neuem Follikelwachstum von der dermalen Papille ausgeht, die in annähernd monatlichen Abständen jeweils ihre Aktivität wieder aufnehmen soll. Für diese Ansicht sprechen auch neuere Untersuchungen von BRAUN-FALCO und THEISEN (1959), die nach Blockierung der mitotischen Aktivität der Haarmatrixzellen durch SH-Gruppen-Inhibitoren nur dann eine Regeneration des degenerierten Bulbus aus dem verbliebenen Follikelrest beobachteten, wenn die zugehörige Papille nicht restlos zerstört worden war. Auch wenn die Zunahme der Gefäßversorgung des Haarfollikels also nicht den initialen Anstoß zu proliferativer Tätigkeit zu bilden scheint, so bleibt doch ihre große Bedeutung für diese Periode des raschen Follikel- und

Haarwachstums davon unberührt. So ist es auch u.a. Aufgabe dieser Arbeit zu untersuchen, ob und inwieweit die mitotische Aktivität in der Matrix von aktiven Haarfollikeln durch Substanzen beeinflusst wird, die die Durchblutung der Haut verändern.

4. Geschlecht und Tagesperiodizität der Kernteilungen

Die Ergebnisse der Literatur, die über die Abhängigkeit des Haarwachstums der Maus vom Geschlecht aussagen, sind widersprechend und schwer in Beziehung zueinander zu bringen. BUTCHER (1934) beschreibt für weibliche Ratten eine bestimmte Beziehung des Haarwachstums zur Entwicklung des Ovars. Bei Mäusen erwähnt KLINKEN-RASMUSSEN (1954) beim Einsetzen der mitotischen Aktivität zur zweiten Haargeneration Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Tieren, was in ähnlicher Weise von MOHN (1958) für Ratten angegeben wurde. Dabei sollen männliche Tiere ein intensiveres Wiedereinsetzen der mitotischen Aktivität nach Ablauf des ersten Haarzyklus zeigen. Während BORUM (1954), EMMENS (1942), FRASER und NAY (1953 und 1955) zu ähnlichen Ergebnissen kamen, konnte DIEKE (1947) bei Ratten keine Unterschiede im Haarwachstum beider Geschlechter feststellen. In den eigenen Versuchen wurden, um eventuelle Fehlerquellen auszuschließen, nur männliche Tiere verwandt.

Mit dem Einfluß von Wachen und Schlafen, Muskelarbeit und Glykogengehalt der Gewebe auf die mitotische Aktivität der Epidermis und der Haarmatrix befaßten sich BULLOUGH (1948 a und b, 1949 a und b), BULLOUGH und EISA (1950), BULLOUGH (1952 a) und BULLOUGH und LAURENCE (1958). Für die Epidermis fanden sie maximale mitotische Aktivität zur Zeit der Ruhe oder des Schlafens der Maus. Für die Haarmatrix konnte jedoch keine Abhängigkeit der mitotischen Aktivität von den oben angeführten, die Tagesperiodizität bedingenden Ursachen gefunden werden. Nach Hungerbelastung zeigte sich erst im Kollaps ein Absinken der Mitoserate der Haarmatrix.

5. Die Synchronisation des Haarzyklus durch mechanische Epilation

Wie oben erwähnt, verläuft bei der Maus und bei der Ratte die Haarentwicklung nach einem bestimmten Schema wellenförmig über den Körper. Es zeigen sich also nur die Haarfollikel eines sehr kleinen Hautbezirks in etwa der gleichen Wachstumsphase. Die Follikel der in experimentellen Arbeiten untersuchten größeren Hautareale würden demnach in verschiedenen Haarwachs-

tumsphasen vorgefunden werden. Dieser Umstand erschwert den Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Arbeiten. Man hat deshalb nach einer Methode gesucht, die das Haarwachstum eines beliebig großen Hautbezirks zu synchronisieren vermag. Daß diese Synchronisation durch Rasieren der Haare nicht erreicht werden kann, wurde oben (Kapitel 2) bereits erklärt.

Um die Haare in einem bestimmten Hautgebiet zu einer gleichmäßigen Entwicklung anzuregen, müssen die Haare in diesem Gebiet ausgezupft werden. Nach einer solchen Epilation reagieren die betreffenden Follikel mit einer heftigen mitotischen Aktivität (GIOVANNINI 1890). Das Wachstum einer neuen Haargeneration wird so in Gang gesetzt (COLLINS 1918 und DAVID 1934).

Es ist jedoch notwendig, die Epilation während der Ruhephase vorzunehmen, um die durch Epilation gesetzte Verletzung möglichst gering zu gestalten. Der dadurch gesetzte Reiz hat dann im Bereich des Follikels und der übrigen Haut dieselben Veränderungen zur Folge, wie sie auch der am Ende des Telogen einsetzende physiologische Reiz gezeigt hätte (CHASE 1954).

Während des 1. und 2. Tages nach der Epilation zeigt sich dann mitotische Aktivität im Bereich des Haarkeims, die Entwicklung einer neuen Haargeneration hat eingesetzt (Anagen I). Im gesamten Bereich des epilierten Hautgebietes verläuft die Entwicklung der neuen Haargeneration nun synchron und unabhängig von der Haarentwicklung über dem übrigen Körper. Nach CHASE, MONTAGNA und MALONE (1953) und CHASE, RAUCH und SMITH (1951) zeigt sich die Entwicklung bei der Maus und Ratte in folgendem zeitlichem Zusammenhang mit der Epilation: Anagen I, erster und zweiter Tag nach der Epilation; Anagen II, dritter Tag; Anagen III, vierter bis fünfter Tag; Anagen IV, sechster Tag; Anagen V, siebter bis achter Tag; Anagen VI, neunter bis achtzehnter Tag. Catagen, neunzehnter bis zwanzigster Tag; Telogen, einundzwanzigster bis dreißigster Tag. Es muß jedoch betont werden, daß die Epilation im Telogen vorgenommen werden muß. Das Auszupfen noch wachsender Haare würde durch Mitentfernung des gesamten unteren Follikels eine zu große Verletzung setzen. Der Beginn der neuen Haarentwicklung würde danach nicht spontan erfolgen. Außerdem findet man, wie bereits erwähnt, während der ersten beiden Haarzyklen, nur gegen Ende des Telogen, alle Follikel in gleicher Phase.

6. Die Colchizin-Methode und ihre Bedeutung beim Studium der Mitosen

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß verschiedener Substanzen auf das Haarwachstum anhand der Mitosezahlen im Bulbus untersucht werden. Die Veränderungen der Mitosewerte lassen sich jedoch nur mit Schwierigkeit bestimmen. Besonders die Pro- und Telophasen erfordern zu ihrer Differenzierung vom Ruhekern Erfahrung und die Voraussetzung, daß sie durch die histologische Technik nicht alteriert werden. Außerdem läßt die geringe Anzahl der unter physiologischen Bedingungen vorgefundenen Mitosen eine genaue statistische oder rechnerische Auswertung nicht zu. Man hat deshalb die mitosehemmende Wirkung des Colchizins für experimentelle Zwecke anzuwenden versucht. Arbeiten von DUSTIN (1934 und 1939), LITS (1934), BRUES (1936) und SENTEIN (1942 a und b) führten zu dem Ergebnis, daß das Colchizin die Mitosen in der Metaphase anzuhalten vermag. Wenn man diese Erkenntnis zur Raffung der Mitosen in experimentellen Arbeiten ausnützen möchte, müßten nach BULLOUGH (1949 d) zwei Voraussetzungen erfüllt werden: Das Colchizin müßte jede Mitose anhalten, die die Metaphase erreicht, und es dürfte die Zahl der ruhenden Zellen, die in Kernteilung eintreten, weder vermehren noch vermindern. SENTEIN (1942 a und b) stellte fest, daß das Colchizin auf verschiedene Gewebsarten verschiedener Tiere in gleicher Weise einwirkte. Das Colchizin verhinderte die Bildung der Kernteilungsspindel, die Prophase blieb unbeeinflusst (SENTEIN 1946, BULLOUGH 1952 a). In Arbeiten von ALLEN (1937), LEBLOND und STEVENS (1948) und BULLOUGH (1949 c und d) wurde nun die für experimentelle Zwecke notwendige Dosis und Einwirkungsdauer erörtert. BULLOUGH (1949 d), BULLOUGH und LAURENCE (1958) stellten fest, daß 0,1 mg Colchizin nicht länger als 4 bis 5 Stunden einwirken darf, wenn die physiologischen Mitosenverhältnisse bei der Maus nicht verfälscht werden sollen. Nach einer Wirkungsdauer von 5 Stunden hemmt das Colchizin die mitotische Aktivität, indem es keine weiteren ruhenden Zellen in Kernteilung eintreten läßt. Innerhalb der 5-Stunden-Periode scheinen die beiden oben erwähnten Forderungen BULLOUGH's (1949 d) erfüllt zu sein. Eine Hemmung der Kernteilung vor der Metaphase scheint nicht vorzuliegen. Einige Zellen vermögen nach BULLOUGH jedoch die Metaphase zu durchlaufen und die Ana- oder Telophase zu erreichen.

De HARVEN (1956) und BULLOUGH (1949 d) untersuchten die bei der Colchizinbehandlung beobachteten Stresserscheinungen. De HARVEN (1956) stellte für die Dosis von 1 mg Colchizin pro kg. Ratte intraperitoneal injiziert keinen bemerkenswerten Stresseffekt fest. Für vereinzelt dennoch aufgetretene Stress-

symptome ließ er offen, ob Colchizin oder die experimentellen Manipulationen die Ursache waren. BULLOUGH (1949 d) stellte fest, daß nach subcutaner Injektion von 0,1 mg Colchizin bei den betreffenden Mäusen nach der 5-Stunden-Periode schweres, nervöses Darniederliegen auftrat, das oft mit dem Tod der Mäuse endete. Er erklärt diese Schockwirkung durch das Auftreten eines Oxydationsproduktes des Colchizins, des toxischen Oxycolchizins (GOODMAN und GILMAN 1941). Die Blutzuckerkonzentration sinkt nach BULLOUGH (1949 d) nach sechsständiger Einwirkung der obenangegebenen Colchizindosis. Dadurch kann die Mitoserate ebenfalls beeinflusst werden.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß die Dosis von 0,1 mg Colchizin nicht länger als 5 Stunden auf die Mäuse einwirken darf, wenn die physiologischen Mitoseverhältnisse nicht verfälscht werden sollen.

7. Ergebnisse aus der Literatur mit spezieller Bedeutung für die vorliegende Arbeit

a) Das Verhalten der mitotischen Aktivität in der Haarmatrix während eines Haarzyklus bei Albinomäusen

Das Verhalten der mitotischen Aktivität in der Haarmatrix während eines normalen, unbeeinflussten Haarzyklus bei Albinomäusen wurde von Hans OHNACKER (1960) beschrieben. Es wurde das Haarwachstum während eines durch Epilation hervorgerufenen Haarzyklus bei Albinomäusen vom Stamm C 3 H/Hen, die zwischen 23 und 25 Tagen alt waren (Kolbenhaarstadium), verfolgt. Nach mechanischer Epilation der Haare am kaudalen Rückenabschnitt wurde je drei Mäusen in der folgenden Zeit an jedem 2. Tag 0,1 mg Colcemid in 0,25 ccm phys. NaCl-Lösung s.c. in die behaarte, obere Rückenpartie injiziert. Vier Stunden nach der Epilation wurden die Tiere gleichzeitig mit je zwei unbehandelten Tieren getötet, Hautläppchen aus den epilierten Stellen entnommen und histologische Präparate (Schnitte) angefertigt. Die Arbeit führte unter anderem zu folgenden Ergebnissen: Bei zunehmender mitotischer Aktivität in der Matrix bis zum 8. Tag zeigte sich ein relativ niedriger prozentualer Anteil der Mitosen an der Gesamtzellzahl im Bereich der Matrix. Nachdem der Bulbus am 8. Tag seinen größten Durchmesser erreicht hat, nimmt die Anzahl der Mitosen in der Matrix in stärkerem Maße zu als die Gesamtzahl der Matrixzellen. Die neugebildeten Zellen stehen jetzt wohl fast ausschließlich zur Bildung des Haares und der inneren Wurzelscheide zur Verfügung; die mitotische Aktivität der Matrix konzentriert sich auf die Haarbil-

dung. Der prozentuale Anteil der Mitosen in der Matrix steigt bis zum 12. Tag nach der Epilation (Anagen VI), an dem die mitotische Aktivität in der Matrix ihren Höhepunkt erreicht. Während der letzten Tage der aktiven Proliferationsphase im Anagen VI bis zum 18. Tag nach der Epilation ist trotz gleichen morphologischen Aspektes der Haarfollikel ein deutliches Absinken der Werte erkennbar. Vom 18. auf den 20. Tag (Übergang vom Anagen VI zum Catagen) erfolgt ein plötzlicher, rapider Abfall der mitotischen Aktivität. Erst mit Einsetzen neuer mitotischer Aktivität am 28. Tag (frühes Anagen der neuen Haargeneration) zeigt sich vom 26. auf den 28. Tag wieder ein Ansteigen der Mitosewerte.

Die Dickenverhältnisse im Corium und in der Subcutis zeigen eine deutliche Beziehung zum Follikelwachstum. Corium und Subcutis erreichen zum Zeitpunkt der maximalen Follikellänge am 14. Tag nach der Epilation (Anagen VI) ihre größte Dicke, zugleich mit Sichtbarwerden einer vermehrten Vaskularisation (Hans OHNACKER 1960, Helmut OHNACKER 1960).

Die durchschnittliche Anzahl der Mitosen im Haarbulbus der mit Colchizin behandelten sowie der unbehandelten Mäuse im Ablauf eines Haarzyklus ist aus Abbildung I ersichtlich (siehe S. 42). Die Gegenüberstellung der Mitosewerte der colchizinbehandelten Mäuse mit den Werten der unbehandelten Mäuse ergibt ein Verhältnis von etwa 10 : 1 und macht deutlich, daß die Colchizinbehandlung offensichtlich keine Verfälschung der normalen Mitosewerte im Bulbus bewirkt. Neben der Raffung der Mitosen und der dadurch bedingten Erleichterung in der rein zahlenmäßigen Auswertung der Mitoserate garantiert die Colchizintechnik auch eine genauere Erfassung wirklich aller vorhandenen Mitosen. Während sich bei unbehandelten Tieren die vorhandenen Pro- und Telophasen oft schwierig vom Ruhekern unterscheiden lassen, läßt sich für die colchizinbehandelten Tiere sagen, daß die hier gefundenen Metaphasen vom Ruhekern leicht zu differenzieren sind. Der Wert der Colchizintechnik wird danach vor allem darin gesehen, daß hier die Mitoseverhältnisse und ihre Veränderungen während des Zyklus deutlicher hervortreten und deren Auswertung weniger der individuellen Einflußnahme des Untersuchers ausgesetzt ist.

Für zukünftige Untersuchungen des Haarwachstums an der Maus ergibt sich die Forderung, Untersuchungen in Hautgebieten vorzunehmen, deren Haarwachstum durch mechanische Epilation synchronisiert worden ist und dafür zu sorgen, daß bei allen Tieren derselbe Tag des Haarzyklus herrscht.

Für die Untersuchung von Substanzen, von denen eine Intensivierung des Haarwachstums erwartet wird, erscheint es zweckmäßig, einen Zeitpunkt der akti-

ven Haarproliferation vor oder nach dem Tag der maximalen mitotischen Aktivität (12. Tag) zu wählen, da hier auf jeden Fall die Möglichkeit einer Erhöhung der Mitoserate noch gegeben ist.

b) Über Pantothensäure und ihre Wirkung bei Haarwuchsstörungen

Die Pantothensäure wurde von WILLIAMS (1933) als Wachstumsfaktor für Hefezellen entdeckt. Die Entdeckung, daß die Pantothensäure auch für die tierischen Zellen einen unentbehrlichen Nahrungsfaktor darstellt, ist den Arbeiten von WOOLEY und Mitarbeitern (1939) sowie von JUKES (1939) zu verdanken. Die Pantothensäure, ein Bestandteil des Vitamin-B-Komplexes, wird vom Körper zum Aufbau von Coenzym A benötigt. Dieses Coferment (entdeckt von LIPMANN 1945) ist im intermediären Stoffwechsel von großer Bedeutung. Es aktiviert unter anderem die reaktionsträge Essigsäure (LYNEN 1951) und befähigt sie damit zum Aufbau der Fettsäuren, des Cholesterins, der Zitronensäure und des Acetylcholins. Körperfremde Stoffe werden mit Hilfe von Coenzym A acetyliert und damit entgiftet.

Symptome des Pantothensäuremangels

Schon aus diesem kurzen Überblick wird ersichtlich, daß Pantothenensäure- und damit Coenzym-A-Mangel zu den verschiedenartigsten Ausfallerscheinungen führen muß.

Die folgende Zusammenstellung (NOVELLI 1953) zeigt die wichtigsten Mangelerscheinungen der Apantothenose nach größeren Gruppen geordnet:

- Wachstumshemmung, Gewichtsabnahme,
- Schädigungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde,
- Ausfallerscheinungen im Bereich des Nervensystems,
- Gastro-intestinale Störungen,
- Hemmung der Antikörperbildung,
- Beeinträchtigung der Nebennierenfunktion.

Beachtung verdienen (in bezug auf unsere Arbeit) die Schädigungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde sowie die im Bereich der Nebenniere bei Pantothenensäuremangel auftretenden Störungen. In dem Lehrbuch von STEPP, KÜHNAU und SCHROEDER (1952) findet sich der Hinweis, daß gerade der Pantothenensäuremangel - wie keine andere Avitaminose - sich in beinahe spezifischer Weise an der Haut manifestiert. Diese Prädisposition wird verständlich, wenn wir uns an die Bedeutung des Coenzym A für den Aufbau der Fette und Lipide erinnern, die als Hautfett eine wichtige Schutzfunktion zu erfüllen haben.

Bei experimentellem Pantothen säuremangel weisen Versuchstiere Entwicklungsstörungen der epithelialen Gewebe auf; Entzündungen der Haut und Schleimhäute sowie Haarwuchs- und Pigmentationsstörungen sind die Folge. Die durch den Mangel an Pantothen säure bedingten Veränderungen des Haarkleides bei dunkelpigmentierten Ratten bestehen zuerst in einer rostbraunen, dann grauen Verfärbung der Pelzhaare sowie einer Neigung zum Haarausfall (38, 54, 75, 85, 86). Ferner tritt an der Maus bei pantothen säurefreier Diät innerhalb weniger Wochen eine immer weiter um sich greifende Alopecie auf (37, 76, 93). Die im Bereich der Nebenniere bei Pantothen säuremangel auftretenden Störungen äußern sich in einer bis zum totalen Verlust führenden Verarmung der Zona fasciculata an Ketosteroiden, zu der auch anatomische Veränderungen wie Blutungen, Atrophie und Nekrosen hinzutreten (24, 28, 36, 52, 69, 90). Bei der Bedeutung des Coenzyms A für die Synthese der Sterine liegt die Vermutung nahe, daß die Nebenniere bei Pantothen säuredefizit nicht genügend Steroidhormone zu produzieren vermag (37, 62). Diese Schwäche führt aber sekundär zu einer vermehrten Stimulierung der Nebenniere durch die Hypophyse, die jedoch nicht mit entsprechender Hormonbildung beantwortet werden kann. Dadurch kommt es zu einer "Stress-Situation" mit allen ihren Folgen, die in extremen Fällen akut zum Tode führen kann.

Pantothen säure und ihre Wirkung bei Haarwuchsstörungen

"Die Wirkung von Bepanthen 'Roche' (Panthenol, dem der Pantothen säure entsprechenden Alkohol) bei Haarwuchsstörungen beruht auf einer physiologischen Beeinflussung des Zellstoffwechsels in der Kopfhaut und im Haarbalg." (Zitat nach Roche Merkblatt Juni 1959).

Die bei experimentellem Pantothen säuremangel auftretende Achromotrichie (Ergrauen) der schwarzen Ratte und Alopecie der Maus wurden durch Verabreichung von Pantothen säure in Form des Calciumsalzes bzw. Panthenol (Bepanthen Roche) gut beeinflusst (37, 54, 76, 93). Das Panthenol erwies sich deutlich wirksamer auf die Wiederherstellung der schwarzen Haarfarbe. Der therapeutische Effekt war bei hohen Dosen noch größer. Eine Beeinflussung des Haarwachstums ist erst nach 6 - 8 wöchiger Behandlung feststellbar. Das Haarwachstum wird noch günstiger beeinflusst, wenn Bepanthen (eine 1%ige wässrig-alkoholische Lösung von Panthenol) direkt in die Haut regelmäßig eingerieben wird; es wächst von neuem ein vollkommen normales Fell (76). Diese erfolgreichen Beobachtungen an Tieren veranlaßten GSELL (1944) und OESCH (1946), die therapeutische Wirkung der Pantothen säure (Bepanthen Roche) bei menschlicher Alopecie zu versuchen. Bei 12 Fällen von diffusem Haarausfall bis zur teichsten Glatze, davon einem mit Alopecia areata, konnte GSELL (1944) durch

tägliche (1 - 2 mal) Einreibung in die kranken Stellen mit 2 bis 3 ccm Bepanthen-Haarwasser, einer 1%igen wässrig-alkoholischen Lösung von Panthenol, 9 Fälle zur Abheilung bringen. Bei 2 Fällen konnte er keinen Erfolg erreichen, was vielleicht durch ungenügende Mengen bedingt war. Die zum Vergleich herangezogene Alopecia areata reagierte nicht. Im allgemeinen wirkte am besten eine lange Behandlung von 2 bis 4 Monaten Dauer.

OESCH (1946) untersuchte den Einfluß des Panthenols auf das Grauwerden der Haare, auf den Haarausfall und bei Alopecia areata. Bei den Versuchspersonen wurden während 2 bis 12 Monaten Panthenol in Form von Tabletten und Panthenol-Haarwasser verwendet. Die Tagesdosis schwankte zwischen 3 bis 7 Tabletten zu 0,25 g Bepanthen.

Zusammenfassend führen die Untersuchungen zu folgendem Ergebnis: Der Einfluß des Panthenols auf das menschliche Haarkleid äußert sich offenbar in erster Linie in einem Zurückgehen des Haarausfalles. Auf das graue Haar wirkt das Panthenol nur sehr beschränkt ein. Es besteht aber die Möglichkeit, daß es, prophylaktisch lange Zeit verwendet, ein Ergrauen verhindern oder zumindesten vermindern könnte. Seborrhoe wird günstig beeinflusst. Bei den Fällen von Alopecia areata konnte trotz intensivster Behandlung mit Pantothenensäure (tägliche Einspritzungen, Gaben bis zu 10 Tabletten pro die und Einreiben mit Panthenol) kein positives Ergebnis festgestellt werden. Es konnte keine vorausgegangene Arbeit gefunden werden, welche anhand exakter Mitosezählungen im Bereich der Haarmatrix Aussagen über den Einfluß der Pantothenensäure auf das Haarwachstum macht.

c) Zur Frage der hyperaemisierenden Wirkung der Nikotinsäureester auf die menschliche Haut und ihre therapeutische Anwendung bei Alopecien

Die Nikotinsäure, ein Bestandteil des Vitamin-B-Komplexes, und ihre Derivate, Ester und Alkohole, gewinnen ein immer bedeutender werdendes Interesse in der Dermatologie. Durch die Untersuchungen von SPIES (1948) an Pellagrakranken wurde bekannt, daß Nikotinsäure stark gefäßaktiv ist. FRANCAVIGLIA und TURCHETTI (1948) wiesen nach, daß Nikotinsäure die Kreislaufgeschwindigkeit erhöht. Die biochemische Forschung führte zur Entwicklung der Nikotinsäureester (Rubriment - Nordmark Werke GmbH., Hamburg; Trafurin - CIBA AG., Wehr/Baden) und Alkohole (Ronicol - Deutsche Hoffmann-La Roche AG., Grenzach/Baden), bei welchen die durchblutungsfördernde Wirkung der Nikotinsäure erheblich gesteigert ist.

Da die hyperaemisierende Wirkung von Nikotinsäurebenzylester (Rubriment)

auf die menschliche Haut und seine therapeutische Anwendung bei Alopecien bereits bekannt ist, obwohl keine exakten Beweise für die supponierte Wirkung existieren, und da wir uns unter anderem die Aufgabe gestellt haben, die Beeinflussung des Haarwachstums bei Albinomäusern durch Nikotinsäuremethylester zu prüfen, soll hier ersteres besonderes erläutert werden.

Der Nikotinsäurebenzylester dringt auf Grund seiner Lipoidlöslichkeit rasch in die Haut und ruft durch Erweiterung der Arteriolen und Kapillaren am Einreibungsort eine ausgeprägte und lang anhaltende Hyperaemie (fluxionäre Hyperaemie) hervor (FRIDERICH und AICHINGER 1950, LUNKENHEIMER und POUW 1951, SCHÖLZKE 1951, GRUND 1952, WOLF 1957).

Untersuchungen von LUNKENHEIMER und POUW (1951) zeigen, daß Intensität, Ausdehnung und Grad der Hyperaemie nicht von der Konzentration abhängig sind, ausgenommen bei Verdünnungen unter 0,25%, und daß die Latenzzeit mit Erhöhung der Konzentration kürzer wird, während sich die Dauer der Hyperaemie der Konzentration annähernd proportional verhält. Der Schwellenwert der Erythembildung liegt bei 0,025%.

Zur Prüfung, ob die Nikotinsäurebenzylester-Wirkung durch Freisetzen von Histaminsubstanzen im Gewebe zustande kommt, wurde Antihistamin intrakutan in die Erytheme injiziert (SCHÖLZKE 1951). Diese Maßnahme führte jedoch zu keiner Abblassung. Die verstärkte Durchblutung führt zu Steigerung der oxydativen Prozesse. Stoffwechselabbauprodukte werden beschleunigt abtransportiert und neue Nährstoffe den Zellen zugeführt. Außerdem führt die Erweiterung der Arteriolen und Kapillaren zu einer Umstimmung der vegetativen Anteile der Kopfhautnerven (WOLF 1957). Durch diese nervöse Umstellung wird auch die Funktion der Talgdrüsen günstig beeinflusst. Diese experimentellen Befunde veranlaßten LUNKENHEIMER und POUW (1951) Nikotinsäurebenzylester bei der Behandlung verschiedener Formen der Alopecie zu erproben. Ausgesprochen gut sollen die Alopecia pityroides und Alopecia areata reagieren sowie traumatische Haarstörungen; wir konnten uns jedoch kaum regelmäßig von einem derartig guten Erfolg überzeugen.

Bis jetzt sind keine Untersuchungen durchgeführt, die sich anhand exakter Mitosezählungen in der Haaratrix mit dem Einfluß der Nikotinsäure und ihrer Derivate (Ester und Alkohole) auf das Haarwachstum befassen.

d) Zur Frage der Wirkung von Nebennierenhormonen, und speziell von Adrenalin, auf die mitotische Aktivität der Epidermis und Haarfollikel bei Albinomäusen

Die Auswirkungen eines Stress - der durch Zusammenpferchung erwachsener, männlicher Mäuse hervorgerufen wurde und der nicht so akut war, um einen Schock zu bewirken - auf die Nebennierengröße und die epidermale Aktivität wurden von BULLOUGH (1952 b) untersucht. Nach drei Wochen hatte die Größe (ausgedrückt als maximale Schnittfläche) des Nebennierenmarkes der zusammengepferchten Mäuse um ungefähr 80% zugenommen, während die der Rinde um ungefähr 30 % stieg. Gleichzeitig fiel die epidermale Mitoserate um ca. 60 %. Es ist zu vermuten, daß die Größenzunahme der Nebennieren von einer gesteigerten Sekretion von Adrenalin durch das Mark und von Glukocorticoiden durch die Rinde begleitet wird und daß die mitotische Depression das Ergebnis der Tätigkeit dieser beiden Hormone ist.

Gleichzeitig wurden die Wirkungen der Nebennierenhormone - Adrenalinchlorid, Desoxycorticosteronacetat und Cortison - auf die epidermale Mitosis bei normalen Mäusen untersucht. Die Ergebnisse sind aus der folgenden Tabelle (nach BULLOUGH 1952 b) ersichtlich.

Tab. : Durchschnittliche Zahlen der Mitosen, angehalten durch Colchizin zwischen 10⁰⁰ und 15⁰⁰ in 1 cm Länge von 7 μ dicken Schnitten der Ohrepidermis in Gruppen von 5 erwachsenen, männlichen Mäusen (nach BULLOUGH 1952 b).

	Pro Maus injizierte Adrenalinmenge (mg)					
	0	0,01	0,05	0,1		
Zahl der Mitosen	7,1 $\pm$ 0,13	0,1 $\pm$ 0,04	0	0		
	Pro Maus injizierte Cortisonmenge (mg)					
	0	0,1	0,5	1,0	2,0	5,0
Zahl der Mitosen	7,5 $\pm$ 0,45	4,3 $\pm$ 0,49	1,4 $\pm$ 0,49	1,0 $\pm$ 0,21	0	0
	Pro Maus injizierte Desoxycorticosteronacetat (mg)					
	0	0,1	0,2	1,0	2,0	
Zahl der Mitosen	6,2 $\pm$ 0,38	6,6 $\pm$ 0,26	6,5 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,23	2,6 $\pm$ 0,18	

Es zeigt sich, daß Adrenalin und Cortison eine starke, Desoxycorticosteron dagegen eine geringe antimitotische Wirkung besitzen. Die Frage, ob die von

Adrenalin herbeigeführte mitotische Hemmung in der Mäuseepidermis dem Adrenalin selbst oder in Wirklichkeit einer Oxydation von Adrenalin zu Adrenochrom, welches als ein Hemmer der Hexokinase und der Phosphohexokinase beschrieben ist (BACQ 1951), zuzuschreiben ist, wird mit einer späteren Arbeit von BULLOUGH (1955 b) beantwortet. Er stellte fest, daß nicht nur das Adrenochrom, sondern auch Adrenalin von sich aus mitosehemmend wirkt.

Der Mechanismus der mitosehemmenden Wirkung des Adrenalins ist unbekannt. Jede Hemmung der Glykolyse, des Krebs-Zitronensäure-Zyklus, des Cytochromsystems oder des Energieübertragungssystems führt zu einer sofortigen mitotischen Hemmung an irgendeinem Punkt vor der Prophase (12, 13). Spätere Untersuchungen von BULLOUGH (14, 15, 87) zeigen, daß die entscheidende Blockade - einerlei, ob sekundäre Blockierungen in den Hauptwegen der Energieproduktion verursacht werden oder nicht - nicht in der Glykolyse, dem Krebszyklus oder dem Cytochromsystem zu finden ist. Es bleiben die ungeklärten Möglichkeiten, daß die hauptsächliche antimitotische Wirkung von Adrenalin entweder in irgendeiner Störung des Mechanismus der Energieübertragung liegen mag oder in einer Hemmung irgendeiner entscheidenden Reaktion des Protein- oder Nucleinsäurestoffwechsels.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Es wurde bereits erwähnt, daß die vorliegende Arbeit anhand exakter Mitose-zählungen in der Haarmatrix den Einfluß von Pantothensäure, Nikotinsäure-methylester und Adrenalin auf das Haarwachstum untersucht. Im Anschluß an die Schlußfolgerung der Arbeit von Hans OHNACKER 1960 (siehe Kapitel I, 7 a, Seite 10 der vorliegenden Arbeit) haben wir für unsere Versuche den 7. Tag nach der Epilation - den Tag, an welchem der Bulbus seinen größten Durchmesser erreicht hat und von welchem ab die neugebildeten Zellen fast ausschließlich zur Bildung des Haares verwandt werden, - und den 13. Tag, an welchem die Mitoserate bereits im Absinken begriffen ist, gewählt. Um Fehlschlüssen bezüglich der Wirkung obengenannter Substanzen vorzubeugen, wurde an den beiden gewählten Tagen die gleiche Behandlung in gleicher Reihenfolge durchgeführt.

1. Material:

- a) Männliche, reinrassige Albinomäuse vom Stamm C 3 H/Hen.
- b) Colchizin (Colcemid, Präparat der Firma Ciba AG., Wehr/Baden).
- c) Panthenol (Bepanthen, Präparat der Firma Deutsche Hoffmann-La Roche AG., Grenzach/Baden)
- d) Nikotinsäuremethylester (Methylum nicotinicum, Präparat der Firma E. Merck AG., Darmstadt).
- e) Adrenalin (Suprarenin, Präparat der Firma Farbwerke Hoechst AG., Höchst-Ffm).
- f) Physiologische NaCl-Lösung.
- g) Aqua bidestillata.
- h) Isopropylalkohol.
- i) Bouin'sche Lösung (1 ccm Eisessig, 5 ccm Formalin (38V%), 15 ccm Pikrinsäure (1, 2 %)).
- j) Instrumentarium (Tuberkulinspritzen, Injektionskanülen, Pinzetten, Scaren, Scalpell, rostfreie Stecknadeln, Korkplatten und Plastik-behälter).

2. Versuchsanordnung:

Als die Albinomäuse, Stamm C 3 H/Hen, 25 Tage alt waren, wurden an einem Tag die Haare in einem etwa 3 bis 4 qcm großen Bezirk am kaudalen Rückenabschnitt ausgezupft. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich die Haare im Telogen (Kolbenhaarstadium) des ersten Haarwachstumszyklus. Die Tiere wurden in zwei große Gruppen, A und B, eingeteilt. Die Gruppe A wurde am 7. Tag (Anagen V), die Gruppe B am 13. Tag (Anagen VI) nach der Epilation, wie unten beschrieben, behandelt. Jede dieser Gruppen wurde in kleinere Untergruppen eingeteilt.

Gruppe A

Gruppe und Zahl der Tiere	Angewandte Mittel, Menge und Applikationsart	
	linke Körperseite	rechte Körperseite
Gruppe 1 4 Tiere (1a, 1b, 1c, 1d)		Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 2 4 Tiere 2a - d)	Bepanthen 0,05 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 3 4 Tiere (3a - 3d)	Bepanthen 0,1 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 4 4 Tiere (4a - 4d)	Bepanthen 0,3 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 5 4 Tiere (5a - 5d)	Bepanthen 0,6 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 6 4 Tiere (6a - 6d)	Nicotinsäure- methylester 2 Pinselungen	Colcemid 0,1 mg s.c. Nicotinsäure- methylester 2 Pinselungen

Gruppe und Zahl der Tiere	Angewandte Mittel, Menge und Applikationsart	
	linke Körperhälfte	rechte Körperhälfte
Gruppe 7 4 Tiere (7a - 7d)	Nicotinsäure- methylester 4 Pinselungen	Colcemid 0,1 mg s. c. Nicotinsäure- methylester 4 Pinselungen
Gruppe 8 2 Tiere (8a, 8b)	Suprarenin 0,05 mg s. c.	Colcemid 0,1 mg s. c.
Gruppe 9 2 Tiere (9a, 9b)	Suprarenin 0,1 mg s. c.	Colcemid 0,1 mg s. c.
Gruppe 10 4 Tiere (10a - 10d)	Physiol. NaCl-Lsg. 0,3 ccm s. c.	Colcemid 0,1 mg s. c.
Gruppe 11 2 Tiere (11a, 11b)	Aqua bidest. 0,3 ccm s. c.	Colcemid 0,1 mg s. c.

Allen Tieren der Gruppe A wurde 0,1 mg Colcemid in 0,25 ccm phys. NaCl-Lösung rechts unter die behaarte Rückenhaut außerhalb des Epilationsbereiches subcutan injiziert. Zur gleichen Zeit wurden die oben angeführten Substanzen verabreicht. Die Tiere der Gruppe 1 dienten als Kontrolltiere und wurden lediglich mit Colchizin behandelt. Den Tieren der Gruppen 2 bis 5 wurde links unter die behaarte Rückenhaut Bepanthen in steigenden Mengen (siehe oben) subcutan injiziert. Bei den Tieren der Gruppen 6 und 7 wurden Pinselungen an der gesamten epilierten Haut mit einer Lösung von 0,5 g Nicotinsäuremethylester in Isopropylalkohol und Aqua destillata $\bar{a}\bar{a}$ ad 50,0 durchgeführt. Die Tiere der Gruppe 6 wurden zweimal gepinselt. Die erste Pinselung wurde gleichzeitig mit der Colcemidinjektion durchgeführt. Die zweite Pinselung erfolgte zwei Stunden später. Die Tiere der Gruppe 7 wurden viermal gepinselt. Auch hier erfolgte die erste Pinselung zusammen mit der Colcemidinjektion. Die drei darauffolgenden Pinselungen wurden in stündlichen Abständen vorgenommen. Die Tiere der beiden folgenden Gruppen, 8 und 9, erhielten links subcutan in die behaarte, obere Rückenpartie 0,05 mg Suprarenin (0,25 ccm einer Lösung 1 : 5000) bzw. 0,1 mg Suprarenin (0,25 ccm einer Lösung 1 : 2500) injiziert. Die Tiere der Gruppe 10 bekamen links subcutan

in die behaarte, obere Rückenpartie 0,3 ccm phys. NaCl-Lösung und die der Gruppe 11 0,3 ccm Aqua bidestillata injiziert.

Gruppe B

Gruppe und Zahl der Tiere	Angewandte Mittel, Menge und Applikationsart	
	linke Körperseite	rechte Körperseite
Gruppe 1		
4 Tiere (1a, 1b, 1c, 1d)		Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 2		
4 Tiere (2a - 2d)	Bepanthen 0,05 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 3		
4 Tiere (3a - 3d)	Bepanthen 0,1 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 4		
4 Tiere (4a - 4d)	Bepanthen 0,3 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 5		
4 Tiere (5a - 5d)	Bepanthen 0,6 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 6		
3 Tiere (6a - 6c)	Nicotinsäure- methylester 2 Pinselungen	Colcemid 0,1 mg s.c. Nicotinsäure- methylester 2 Pinselungen
Gruppe 7		
4 Tiere (7a - 7d)		Colcemid 0,1 mg s.c. Nicotinsäure- methylester 3 Pinselungen
Gruppe 8		
4 Tiere (8a - 8d)	Nicotinsäure- methylester 4 Pinselungen	Colcemid 0,1 mg s.c. Nicotinsäure- methylester 4 Pinselungen
Gruppe 9		
3 Tiere (9a - 9c)		Colcemid 0,1 mg s.c. Nicotinsäure- methylester 5 Pinselungen

Gruppe und Zahl der Tiere	Angewandte Mittel, Menge und Applikationsart	
	linke Körperseite	rechte Körperseite
Gruppe 10		
4 Tiere (10a - 10d)	Suprarenin 0,05 mg s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 11		
4 Tiere (11a - 11d)	Suprarenin 0,1 mg s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 12		
4 Tiere (12a - 12d)	Physiol. NaCl-Lsg. 0,3 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.
Gruppe 13		
4 Tiere (13a - 13d)	Aqua bidest. 0,3 ccm s.c.	Colcemid 0,1 mg s.c.

Die Behandlung der Tiere der Gruppe B war die gleiche wie die der Gruppe A, lediglich bei den Tieren der Gruppen 7 und 9 wurden nur an der rechten Hälfte des epilierten Hautbezirks, und zwar bei der Gruppe 7 drei Pinselungen und bei Gruppe 9 fünf Pinselungen vorgenommen.

Die ersten Pinselungen erfolgten gleichzeitig mit der Colcemidinjektion, alle weiteren mit jeweils stündlichen Abständen. Die Tiere wurden 5 Stunden nach der Behandlung durch Nackenschlag getötet. Jeder Maus wurde an der epilierten Stelle auf der rechten und linken Seite symmetrisch je ein Hautläppchen entnommen. Die Hautläppchen wurden mit nichtrostenden Stecknadeln auf Korkplatten aufgesteckt, ohne die Haut dabei zu dehnen. Die Fixierung erfolgte in Bouin'scher Lösung für 20 Stunden. Anschließend wurde die Entwässerung durch Alkohol in steigender Konzentration, Methylbenzoat und Benzol, und dann die Einbettung in Paraffin (bei 60°, 12 Stunden) vorgenommen. Von jedem Hautläppchen wurden mindestens 40 Serienschnitte (von jedem Tier also 80) von 5 μ Dicke gemacht. Die Schnittebene lag dabei sowohl senkrecht zur Hautoberfläche als auch möglichst in der Achse der Haarfollikel. Die Schnitte wurden in üblicher Weise entparaffiniert und mit Haemalaun nach HANSEN (10 Minuten) und 0,1% Erythrosin (2 Minuten) gefärbt. In aufsteigender Alkoholreihe wurde entwässert, der Alkohol durch Xylol entzogen. Die Präparate wurden schließlich mit Kanadabalsam eingeschlossen.

Von jedem Tier wurden die Mitosen in 250 Bulbus-Längsschnitten ausgezählt (125 Bulbi von jedem Läppchen). Um mit jeglicher Sicherheit einer doppelten Zählung der gleichen Mitosen eines Follikels vorzubeugen, was bei 5 μ Schnitt-dicke sowieso nicht vorkommt, wurde nur jeder dritte Schnitt ausgezählt. Die Follikel wurden dabei wahllos in ihrer Reihenfolge im Schnitt aufgesucht.

Die Signifikanz (S) der Änderungen der Werte von Versuchsgruppe zu Versuchsgruppe wurde wie die Standardabweichung (SX) nach der Methode von LORD (1947) für kleine Tierkollektive bestimmt. Danach ergibt sich die Standardabweichung des gesamtarithmetischen Mittels (GAM) eines Tierkollektivs aus der Formel

$$SX = \frac{\text{range}}{dn \sqrt{n}} .$$

Hierbei bedeutet range die Differenz zwischen höchstem und niedrigstem Einzelwert der ganzen Versuchsgruppe, n die Anzahl der Einzelwerte (= Zahl der Tiere eines Tierkollektivs), $dn \sqrt{n}$ läßt sich aus der Tabelle ablesen. Die Änderung des gesamtarithmetischen Mittels einer Versuchsgruppe gegenüber dem gesamtarithmetischen Mittel der damit zu vergleichenden Versuchsgruppe ist nur dann signifikant, wenn die Differenz (D) der beiden gesamtarithmetischen Mittel größer ist als die doppelte Summe (DS) der beiden Standardabweichungen.

3. Ergebnisse:

Gruppe A: 7. Tag nach der Epilation (Beginn des Anagen V).

Makroskopisch: die epilierte Stelle ist bei allen Tieren reizlos, unversehrt und nackt.

Mikroskopisch: die Haarfollikel reichen bis tief ins subcutane Fettgewebe hinab. In den meisten Schnitten stehen die Haarspitzen über der Talgdrüse, in Höhe der Epidermis. In fast allen Bulbi ist eine schmale Papille angeschnitten, die oft exzentrisch erscheint. Die Mitosen der Bulbi zeigen sich hauptsächlich unterhalb des größten Durchmessers der Papille. Der Bulbus selbst erscheint kräftig und hat nach Hans OHNACKER (1960) seinen größten Durchmesser erreicht. Die Epidermis besteht bis zum Stratum corneum aus 2 - 3 Zellreihen. Corium und subcutanes Fettgewebe erscheinen dick und zeigen deutlich blutgefüllte Kapillaren.

Versuchsgruppe 1 (Kontrollgruppe)

4 Mäuse: 1a, 1b, 1c, 1d nur mit Colchizin behandelt (siehe Seite 19). Die durchschnittliche Mitosezahl im Bereich der Matrix liegt bei 8,92 (siehe Ta-

belle I und Abbildung II)⁺).

Versuchsgruppe 2

4 Mäuse: 2a, 2b, 2c, 2d mit Colchizin und 0,05 ccm Bepanthen behandelt (s. Seite 19). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix ist stark erhöht und liegt bei 19,77 (siehe Tabelle I und Abbildung II).

Versuchsgruppe 3

4 Mäuse: 3a, 3b, 3c, 3d mit Colchizin und 0,1 ccm Bepanthen behandelt (s. Seite 19). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix im Vergleich mit der Kontrollgruppe ist noch erhöht und liegt bei 16,42 (siehe Tabelle I und Abbildung II).

Versuchsgruppe 4

4 Mäuse: 4a, 4b, 4c, 4d (s. Seite 19).

Der Durchschnittswert für die Matrix der mit Colchizin und 0,3 ccm Bepanthen behandelten Mäuse ist mäßig gesunken und liegt bei 6,24 (s. Tab. I u. Abb. II).

Versuchsgruppe 5

4 Mäuse: 5a, 5b, 5c, 5d mit Colchizin und 0,6 ccm Bepanthen behandelt (s. Seite 19). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix ist stark gesunken und liegt bei 1,78 (s. Tab. I u. Abb. II).

Versuchsgruppe 6

4 Mäuse: 6a, 6b, 6c, 6d mit Colchizin und mit zwei Pinselungen mit Nicotinsäuremethylester behandelt (s. Seite 19). Die durchschnittliche Mitosezahl im Bereich der Matrix ist stark erhöht und liegt bei 18,13 (s. Tab. II u. Abb. III).

Versuchsgruppe 7

4 Mäuse: 7a, 7b, 7c, 7d (s. Seite 20). Der Durchschnittswert für die Matrix der mit Colchizin und 4 Pinselungen mit Nicotinsäuremethylester behandelten Tiere ist mäßig gesunken und liegt bei 6,87 (s. Tab. II u. Abb. III).

Versuchsgruppe 8

2 Mäuse: 8a, 8b mit Colchizin und 0,05 mg Adrenalin behandelt (s. Seite 20). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix ist gesunken und liegt bei 2,96 (s. Tab. II).

⁺) Alle Tabellen und Abbildungen zu den Ergebnissen befinden sich am Schluß der Arbeit.

Versuchsgruppe 9

2 Mäuse: 9a, 9b (s. Seite 20). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix der mit Colchizin und 0,1 mg Adrenalin behandelten Tiere ist stark gesunken und liegt bei 0,76 (s. Tab. II).

Versuchsgruppe 10

4 Tiere: 10a, 10b, 10c, 10d mit Colchizin und 0,3 ccm physiol. NaCl-Lösung behandelt (s. Seite 20). Die durchschnittliche Mitosezahl im Bereich der Matrix liegt bei 13,77 (s. Tab. II).

Versuchsgruppe 11

2 Mäuse: 11a und 11b mit Colchizin und 0,3 ccm Aqua bidestillata behandelt (s. Seite 20). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix liegt bei 14,44 (s. Tab. II).

Gruppe B: 13. Tag nach der Epilation (Anagen VI).

Makroskopisch: im Bereich der epilierten Stelle ist ein feiner, kurzer Flaum sichtbar.

Mikroskopisch: die Follikel sind gegenüber dem 7. Tag (Versuchsgruppe A) länger geworden, die Bulbi selbst erscheinen noch kräftiger und sind tiefer als bisher in der Fettschicht gelegen (nach Hans OHNACKER 1960 erreicht der Follikel im Anagen VI, am 14. Tag nach der Epilation, seine größte Länge). Im Bulbus ist wie am 7. Tag eine deutliche Matrixregion unterhalb des größten Durchmessers der Papille von einer mitosefreien Zone darüber zu erkennen. Die Papille ist äußerst dünn und exzentrisch. Gegenüber Versuchsgruppe A (7. Tag nach der Epilation) ist die Epidermis dünner geworden, sie ist bis zum Stratum corneum höchstens 2 Zellagen dick. Gegensätzlich erscheinen Corium und subcutanes Fettgewebe dicker als bisher. Die Blutgefäße treten deutlich hervor.

Versuchsgruppe 1 (Kontrollgruppe)

4 Mäuse: 1a, 1b, 1c, 1d nur mit Colchizin behandelt (s. Seite 21). Die durchschnittliche Mitosezahl im Bereich der Matrix, im Vergleich mit der Mitosezahl der Kontrollgruppe A (s. S. 2f und Tab. I), ist erhöht und liegt bei 15,96 (s. Tab. III u. Abb. II u. IV).

Versuchsgruppe 2

4 Mäuse: 2a, 2b, 2c, 2d mit Colchizin und 0,05 ccm Bepanthen behandelt (s. Seite 21). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix, im Vergleich mit der Kontrollgruppe, ist stark erhöht und liegt bei 26,29 (s. Tab. III u. Abb. II u. V).

Versuchsgruppe 3

4 Mäuse: 3a, 3b, 3c, 3d (s. Seite 21). Der Durchschnittswert für die Matrix der mit Colchizin und 0,1 ccm Bepanthen behandelten Mäuse ist noch erhöht und liegt bei 20,16 (s. Tab.III u. Abb.II).

Versuchsgruppe 4

4 Mäuse: 4a, 4b, 4c, 4d (s. Seite 21). Der Durchschnittswert für die Matrix der mit Colchizin und 0,3 ccm Bepanthen behandelten Mäuse ist mäßig gesunken und liegt bei 12,80 (s. Tab.III u. Abb.II).

Versuchsgruppe 5

4 Mäuse: 5a, 5b, 5c, 5d (s. Seite 21). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix der mit Colchizin und 0,6 ccm Bepanthen behandelten Tiere ist stark gesunken und liegt bei 1,96 (s. Tab.III u. Abb.II).

Versuchsgruppe 6

3 Mäuse: 6a, 6b, 6c mit Colchizin und mit 2 Pinselungen (an der gesamten epilierten Haut) mit Nicotinsäuremethylester behandelt (s. Seite 21). Die durchschnittliche Mitosezahl im Bereich der Matrix, im Vergleich mit der Kontrollgruppe, ist stark erhöht und liegt bei 23,59 (s. Tab.IV u. Abb. III, VI).

Versuchsgruppe 7

4 Mäuse: 7a, 7b, 7c, 7d mit Colchizin und mit drei Pinselungen an der rechten Hälfte des epilierten Hautbezirks mit Nicotinsäuremethylester behandelt (s. Seite 21). Der Durchschnittswert für die Matrix des nicht gepinselten Hautbezirks (die linke Hälfte der epilierten Haut), im Vergleich mit der Kontrollgruppe, ist unverändert und liegt bei 16,12, der des gepinselten Hautbezirks (die rechte Hälfte der epilierten Haut) ist erhöht und liegt bei 18,99 (s. Tab.IV u. Abb.III).

Versuchsgruppe 8

4 Mäuse: 8a, 8b, 8c, 8d (s. Seite 21). Der Durchschnittswert für die Matrix der mit Colchizin und mit 4 Pinselungen an der gesamten epilierten Haut mit Nicotinsäuremethylester behandelten Tiere ist mäßig gesunken und liegt bei 13,92 (s. Tab.IV u. Abb.III).

Versuchsgruppe 9

3 Mäuse: 9a, 9b, 9c mit Colchizin und mit 5 Pinselungen an der rechten Hälfte des epilierten Hautbezirks mit Nicotinsäuremethylester behandelt (s. Seite 21). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix des nicht gepinselten Hautbezirks (die linke Hälfte der epilierten Haut) im Vergleich mit

der Kontrollgruppe, ist unverändert und liegt bei 15,4, die des gepinselten Hautbezirks ist gesunken und liegt bei 11,66 (s. Tab.IV u. Abb.III).

Versuchsgruppe 10

4 Mäuse: 10a, 10b, 10c, 10d mit Colchizin und 0,05 mg Adrenalin behandelt (s. Seite 22). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix ist gesunken und liegt bei 9,00 (s. Tab.V).

Versuchsgruppe 11

4 Mäuse: 11a, 11b, 11c, 11d (s. Seite 22). Der Durchschnittswert für die Matrix der mit Colchizin und 0,1 mg Adrenalin behandelten Tiere ist stark gesunken und liegt bei 1,60 (s. Tab.V).

Versuchsgruppe 12

4 Mäuse: 12a, 12b, 12c, 12d mit Colchizin und 0,3 ccm physiologischer NaCl-Lösung behandelt (s. Seite 22). Die durchschnittliche Mitosezahl im Bereich der Matrix liegt bei 18,99 (s. Tab.V).

Versuchsgruppe 13

4 Mäuse: 13a, 13b, 13c, 13d mit Colchizin und 0,3 ccm Aqua bidestillata behandelt (s. Seite 22). Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix liegt bei 18,12 (s. Tab.V)

III. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND ZUSAMMENFASSUNG

1. Besprechung

- a) Vergleich der Mitosewerte der nur mit Colchizin behandelten Tiere (Kontrollgruppen) der vorliegenden Arbeit mit Ergebnissen aus der Literatur

Die durchschnittliche Mitosezahl im Bereich der Matrix der nur mit Colchizin am 7. Tag nach der Epilation behandelten Tiere liegt bei 8,92 (siehe Tabelle I) und die bei den am 13. Tag behandelten Tiere ist stark erhöht und liegt bei 15,96 (siehe Tabelle III). Diese Werte entsprechen den Ergebnissen von Hans OHNACKER (1960), der die Mitoseaktivität der Matrix während des gesamten Haarzyklus verfolgte. Die von Hans OHNACKER angegebenen Mitosewerte der Matrix liegen am 6. Tag nach der Epilation bei 7,86, am 8. Tag bei 9,37, am 12. Tag bei 16,98 und am 14. Tag bei 14,89 (siehe Abbildung I). Nicht nur die Zahlen der vorgefundenen Mitosen stimmen mit denen von Hans OHNACKER überein, sondern es zeigt sich darüber hinaus eine Gleichheit des gesamthistologischen Bildes (siehe Seite 23 u. 25). Die Übereinstimmung der Ergebnisse überrascht uns nicht, da unsere Versuchsanordnung in Anlehnung an die von Hans OHNACKER erfolgte, nämlich Tiere der gleichen Altersstufe und des gleichen Stammes unter Anwendung der Colchizin- und Epilationsmethode für unsere Versuche Verwendung fanden und die histologischen Schnitte aus der gleichen Hautregion entnommen wurden. Hier soll auch erwähnt werden, daß unsere Ergebnisse mit denen noch nicht veröffentlichter Arbeiten (KIRSCH 1960, KORINTENBERG 1960, WIEGEL 1960) übereinstimmen. Man kann nur erstaunt sein über diese überraschenden Befunde innerhalb eines Tierkollektivs.

- b) Vergleich der Werte der mit Bepanthen behandelten Tiere untereinander und mit den Werten der Kontrollgruppen
(nur mit Colchizin behandelte Tiere)

Die Betrachtung der Tabellen I und III und der Abbildung II zeigt für die Haar-matrix der mit 0,05 cem Bepanthen behandelten Tiere im Vergleich zu den Kontrollgruppen ein sehr starkes Ansteigen der Mitosewerte, sowohl am 7. wie auch am 13. Tag nach der Epilation. Die Durchschnittswerte für die Ma-

trix am 7. Tag liegen bei 19,95, die am 13. Tag bei 26,29, also 11,03 bzw. 10,33 über den Kontrollwerten und sind damit die Maximalwerte der Matrix, die bei unseren Versuchen ermittelt wurden.

Die Mitosezahl bei den mit 0,1 ccm Bepanthen behandelten Tieren sowie am 7. wie auch am 13. Tag nach der Epilation, zeigt im Vergleich mit den Mitosewerten der Kontrollgruppen eine starke Erhöhung, welche aber geringer ist als bei den mit 0,05 ccm Bepanthen behandelten Tieren.

Bei den mit 0,3 ccm Bepanthen behandelten Tieren sieht man ein deutliches Absinken der Mitosezahl; die Werte liegen unter denen der Kontrolltiere.

Bei der vergleichenden Betrachtung der Werte der mit 0,6 ccm Bepanthen behandelten Tiere mit denen der Kontrollgruppen sieht man ein sehr starkes, steiles Absinken der Mitosezahl.

Leider konnte keine vorausgegangene Arbeit gefunden und zum Vergleich herangezogen werden, welche Aussagen über den Einfluß von Pantothensäure auf die Mitoseaktivität in der Matrix macht. Es ist wohl bekannt, daß die Pantothensäure eine entscheidende Rolle im Stoffwechsel der Tierzellen spielt und daß gerade der Pantothensäuremangel - wie keine andere Avitaminose - sich in beinahe spezifischer Weise an der Haut und ihren Anhangsgebilden manifestiert (siehe Kapitel I, 7b, S.12), jedoch läßt sich bei unseren Versuchen der Mechanismus der Wirkung der Pantothensäure auf die Mitoserate der Matrix nicht feststellen. Auf Grund des histologischen Bildes, welches sowohl bei Kontrolltieren wie auch bei den mit verschiedenen Mengen Bepanthen behandelten Tieren das gleiche ist, läßt sich keine Aussage darüber machen, warum bei kleineren Mengen die Mitosezahl vermehrt und bei größeren Mengen stark reduziert ist. Das Verhalten der mit höchsten sowie mit niedrigeren Bepanthendosen und ebenso der mit phys. NaCl-Lösung bzw. Aqua dest. behandelten Tiere nach der Behandlung bis zur Tötung war das gleiche. Es erschien normal. Die Tiere zeigten keine Konvulsionen, Kollaps- und Schockzustände. Diese Tatsache spricht gegen eine etwaige Vermutung, daß die bei den höchsten Bepanthendosen auftretende schwere mitotische Depression Ausdruck einer Stress-Wirkung sein könnte. Wenn man die Mitosewerte der mit 0,3 ccm phys. NaCl-Lösung bzw. Aqua dest. behandelten Tiere (ersichtlich aus Tabelle II und V), welche - wenn auch nicht eine starke, so doch eine signifikante Erhöhung im Vergleich mit den Kontrollgruppen zeigen, in Betracht zieht, kommt man zu der Schlußfolgerung, daß die Pantothensäure keine unspezifische, sondern vielmehr eine ganz spezifische Wirkung auf die Mitoserate des wachsenden Haarfollikels ausübt. Diese Feststellung finden wir bestätigt durch

die Ergebnisse von Versuchen noch nicht veröffentlichter Arbeiten aus unserer Klinik (KIRSCH 1960, KORINTENBERG 1960). Diese Arbeiten beschäftigen sich mit der Wirkung verschiedener Mengen (0,1 - 0,5 ccm) phys. NaCl-Lsg. auf die Mitoserate der Haarmatrix, und aus den Ergebnissen ist ersichtlich, daß bei zunehmenden Injektionsmengen sich die Mitosewerte verringern und bei einer Menge von 0,5 ccm phys. NaCl-Lsg. um die der Kontrollwerte liegen. Obwohl eine Pantothensäure-Hypervitaminose nicht bekannt ist, bleibt die Frage offen, ob die mitosehemmende Wirkung von größeren Mengen (0,3 u. 0,5 ccm) Bepanthen in einer mechanischen Belastung der Tiere oder evtl. in irgendwelchen toxischen Schädigungen zu suchen ist.

Zum Schluß läßt sich sagen, daß kleinste Mengen Panthenol eine starke Mitoseförderung zeigen, größere Mengen dagegen eine stark reduzierende Wirkung ausüben; die Panthenol-Dosis ist also ein wichtiger Faktor, der evtl. klinische Beachtung finden dürfte.

- c) Vergleich der Werte der mit Nicotinsäuremethylester behandelten Tiere untereinander und mit den Werten der Kontrollgruppen
(nur mit Colchizin behandelte Tiere)

Tabelle I u. Abb. III zeigt die Mitosezahlen der am 7. Tag, Tabelle IV u. Abb. III der am 13. Tag nach der Epilation behandelten Tiere.

Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix der mit 2 Pinselungen mit Nicotinsäuremethylester behandelten Tiere im Vergleich mit den Kontrollgruppen ist stark signifikant erhöht, sowohl am 7. wie auch am 13. Tag.

Der Durchschnittswert für die Matrix bei den mit 3 Pinselungen an der rechten Hälfte des epilierten Hautbezirks behandelten Tiere (13. Tag) - des nicht gepinselten Hautbezirks im Vergleich mit der Kontrollgruppe ist unverändert, der des gepinselten Hautbezirks (rechte Hälfte der epilierten Haut) im Vergleich mit der Kontrollgruppe ist signifikant erhöht, jedoch nicht in dem Maße wie bei den mit 2 Pinselungen versehenen Tieren. Der Durchschnittswert für die Matrix der mit 4 Pinselungen an der gesamten epilierten Haut mit Nicotinsäuremethylester behandelten Tiere, sowohl am 7. wie auch am 13. Tag, ist mäßig signifikant gesunken und liegt unter den Werten der Kontrollgruppen.

Bei den mit 5 Pinselungen an der rechten Hälfte des epilierten Hautbezirks mit Nicotinsäuremethylester behandelten Tieren (13. Tag) ist die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix des nicht gepinselten Hautbezirks im Vergleich mit der Kontrollgruppe unverändert und die des gepinselten Hautbezirks liegt

unter dem Kontrollwert und ist stärker gesunken als die der Gruppen der mit 4 Pinselungen versehenen Tiere.

Wenn man eine vergleichende Betrachtung anstellt, so ist deutlich zu erkennen, daß die Mitosezahl in der Matrix im Abhängigkeitsverhältnis zu der Zahl der Pinselungen steht, wobei wenige Pinselungen zu einer Steigerung, gehäufte Pinselungen dagegen zu einem Absinken der Mitoserate führen. Auf Grund unserer Untersuchungen können wir keine sicheren Aussagen über die Ursache der mitosehemmenden Wirkung gehäufter Pinselungen (in unserem Falle 4 und 5) machen.

Aus vorausgegangenen Untersuchungen über die Wirkung von Nicotinsäurebenzylester auf die menschliche Haut (s. Kap. I, 7 c) wurde der Einfluß der genannten Verbindung auf Kapillar- und Präkapillarsystem im Sinne einer aktiven Hyperaemie (fluxionäre Hyperaemie) charakterisiert.

Ob die vermehrten Pinselungen eine Prästase bzw. Stase oder eine Gefäßkontraktion verursachen, läßt sich auf Grund des histologischen Bildes nicht feststellen. Die histologischen Präparate, genauso bei den Kontrolltieren wie auch bei den Tieren mit weniger Pinselungen, zeigen keinen Unterschied, lediglich bei den Präparaten der Tiere mit 4 und 5 Pinselungen ist eine Erweiterung der Lymphspalten angedeutet. Die Frage, ob die gehäuften Pinselungen zu toxischen Schädigungen Veranlassung geben, muß offen bleiben. Wie oben erwähnt, und wie aus der Tabelle IV ersichtlich, läßt sich bei den Tieren, bei welchen eine halbseitige Pinselung vorgenommen wurde, an der ungepinselten Stelle, im Vergleich mit der Kontrollgruppe, keine Veränderung der Mitosezahl feststellen. Diese Tatsache spricht deutlich dafür, daß Nicotinsäuremethylester nur auf den Einreibungsort einen Einfluß ausübt. Applikationshäufigkeit und Konzentration bei Nicotinsäuremethylesterbehandlung sind wichtige Faktoren, die auch wahrscheinlich klinisch zu beachten sein dürften.

d) Vergleich der Werte der mit Adrenalin behandelten Tiere untereinander, mit den Werten der Kontrollgruppen (nur mit Colchizin behandelte Tiere) sowie mit den Ergebnissen aus der Literatur

Die durchschnittliche Mitosezahl der Matrix der mit 0,05 mg bzw. mit 0,1 mg Adrenalin behandelten Tiere ist für die am 7. Tag behandelten Tiere aus Tab. II, für die am 13. Tag behandelten Tiere aus Tabelle V ersichtlich. Bei 0,05 mg Adrenalin zeigt sich am 7. wie auch am 13. Tag ein starkes Absinken der Mitoserate im Vergleich mit den Kontrollgruppen. Die hemmende Wirkung von 0,1 mg Adrenalin ist noch stärker ausgeprägt. Es zeigt sich ein

steiles Absinken der Mitosen. Unsere Ergebnisse stimmen überein mit denen von BULLOUGH (s. Kap. I, 7d), der bei der Behandlung von Albinomäusen die hemmende Wirkung von Adrenalin auf die mitotische Aktivität der Epidermis in noch steigenderem Maße feststellen konnte. Schon bei 0,05 mg Adrenalin waren keine Mitosen in der Epidermis vorhanden.

Über den Mechanismus der mitosehemmenden Wirkung des Adrenalins, der noch nicht geklärt ist, siehe Literaturangaben Kapitel I, 7d, Seite 16 f. Auf Grund unserer Untersuchungen sei zusammenfassend gesagt, daß Adrenalin eine sehr starke antimitotische Wirkung ausübt.

2. Zusammenfassung: Bei männlichen Albinomäusen vom Stamm C 3 H/Hen, unter Anwendung der Colchizin- und Epilationsmethode, wurde anhand exakter Mitosezählungen der Einfluß von Panthenol, Nicotinsäuremethylester und Adrenalin auf die Mitoserate wachsender Haarfollikel untersucht.

Auf Grund unserer Untersuchungen fanden wir, daß kleinste Mengen Panthenol eine starke Mitoseförderung zeigen, größere Mengen dagegen eine stark reduzierende Wirkung ausüben; die Panthenol-Dosis ist also ein wichtiger Faktor, der eventuell klinische Beachtung finden dürfte.

Weiterhin zeigte sich, daß die Mitosezahl in der Matrix im Abhängigkeitsverhältnis zu der Zahl der Pinselungen mit Nicotinsäuremethylester steht, wobei wenige Pinselungen zu einer Steigerung, gehäufte Pinselungen dagegen zu einem Absinken der Mitoserate führen.

Nicotinsäuremethylester übt nur auf den Einreibungsort einen Einfluß aus.

Applikationshäufigkeit und Konzentration bei Nicotinsäuremethylesterbehandlung sind wichtige Faktoren, die auch wahrscheinlich klinisch zu beachten sein dürften.

Adrenalininjektionen führen zu einer sehr starken mitotischen Depression der Haarmatrix.

Die Ergebnisse wurden im Rahmen der Literatur besprochen.

IV. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

1. Tabellen

Erklärung der Abkürzungen der Tabellen:

- GAM = Gesamtarithmetisches Mittel = Arithmetisches Mittel aus den Einzelwerten jeder Versuchsgruppe.
- D = Differenz der beiden GAM zweier miteinander verglichener Gruppen (jeweils Kontrollgruppe mit Versuchsgruppe).
- DS = Doppelte Summe der beiden Standardabweichungen zweier miteinander verglichener Gruppen (jeweils Kontrollgruppe mit Versuchsgruppe).
- S = Signifikanz der Änderung der Werte zweier miteinander verglichener Gruppen (jeweils Kontrollgruppe mit Versuchsgruppe).

Die Berechnung der Standardabweichung und der Signifikanz erfolgte, wie schon erwähnt (s. Kap. II, 2), nach der Methode von LORD (1947).

Mittel	Versuchs- gruppen und Maus Nr.	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Maus (250 Bulbi)	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Matrix	GAM u. Standard- abweichung jeder Versuchsgruppe	D	DS	S
Colchizin	1a	2180	8,72	8,92 $\pm$ 0,422			
	1b	2305	9,22				
	1c	2000	8,00				
	1d	2436	9,74				
Colchizin u. 0,05 ccm Bepanthen	2a	4898	19,59	19,955 $\pm$ 0,609	+11,035	2,062	+
	2b	5343	21,37				
	2c	4714	18,86				
	2d	5000	20,00				
Colchizin u. 0,1 ccm Bepanthen	3a	4213	16,85	16,417 $\pm$ 0,565	+ 7,497	1,974	+
	3b	3812	15,25				
	3c	3998	15,99				
	3d	4394	17,58				

Mittel	Versuchs- gruppen und Maus Nr.	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Maus (250 Bulbi)	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Matrix	GAM u. Standard- abweichung jeder Versuchsgruppe	D	DS	S
Colchizin	1a	2180	8,72	8,92 $\pm$ 0,422			
	1b	2305	9,22				
	1c	2000	8,00				
	1d	2436	9,74				
Colchizin u. 0,05 mg Adrenalin	8a 8b	828 652	3,31 2,61	2,96 $\pm$ 0,438	- 5,96	1,72	+
Colchizin u. 0,1 mg Adrenalin	9a 9b	200 180	0,80 0,72	0,76 $\pm$ 0,05	- 8,16	0,854	+
Colchizin u. 0,3 ccm phys. NaCl-Lsg.	10a	3354	13,42	13,77 $\pm$ 0,733	+ 4,85	2,31	+
	10b	3597	14,39				
	10c	3030	12,12				
	10d	3785	15,14				
Colchizin u. 0,3 ccm Aqua bidest.	11a 11b	3411 3809	13,64 15,24	14,44 $\pm$ 1,002	+ 5,52	2,848	+

Tabelle 2: Ergebnisse der Mitosezahlungen im Haarbulbus der am 7. Tag nach der Epilation (Anagen V) nur mit Colchizin (Kontrolliere), mit Colchizin und Adrenalin, mit Colchizin und phys. NaCl-Lösung sowie mit Colchizin und Aqua bidest. behandelten Mäuse.

Mittel	Versuchs- gruppen und Maus Nr.	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Maus (250 Balbi)	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Matrix	GAM u. Standard- abweichung jeder Versuchsgruppe	D	DS	S
Colchizin	1a	3726	14, 90	15, 96 ± 0, 483			
	1b	4088	16, 35				
	1c	3922	15, 69				
	1d	4225	16, 90				
Colchizin u. 0, 05 ccm Bepanthen	2a	6115	24, 46	26, 29 ± 0, 774	+10, 33	2, 514	+
	2b	6742	26, 97				
	2c	6520	26, 08				
	2d	6914	27, 65				
Colchizin u. 0, 1 ccm Bepanthen	3a	5096	20, 38	20, 16 ± 0, 616	+ 4, 20	2, 198	+
	3b	5381	21, 52				
	3c	4745	18, 98				
	3d	4940	19, 76				
Colchizin u. 0, 3 ccm Bepanthen	4a	3160	12, 64	12, 80 ± 0, 458	+ 3, 16	1, 882	+
	4b	2966	11, 84				
	4c	3243	12, 98				
	4d	3432	13, 73				
Colchizin u. 0, 6 ccm Bepanthen	5a	478	1, 91	1, 965 ± 0, 138	-13, 995	1, 242	+
	5b	565	2, 26				
	5c	422	1, 69				
	5d	500	2, 00				

Tabelle III: Ergebnisse der Mitosenzählungen im Haarbulbus, am 13. Tag nach der Epilation (Anagen VI), sowohl für die nur mit Colchizin als auch für die mit Colchizin und Bepanthen behandelten Mäuse.

Erklärung der Abkürzungen siehe Tabelle I.

Mittel	Versuchs- gruppen und Maus Nr.	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Maus (250 Bulbi)	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Matrix	GAM u. Standard- abweichung jeder Versuchsgruppe	D	DS	S
Colchizin	1a 1b 1c 1d	3726 4088 3922 4225	14,90 16,35 15,69 16,90	15,96 $\pm$ 0,483			
Colchizin u. 2 Pinselungen m. Nicotinsäure- methylester	6a 6b 6c	5940 6328 5585	23,76 25,31 22,34	23,803 $\pm$ 1,012	+ 7,843	2,99	+
Colchizin u. 3 Pinselungen (an der re. Hälfte des epilierten Hautbezirks) m. Nicotinsäure- methylester	7a 7b 7c 7d re	4300 4926 3915 4730 3756 4580 4155 4805	17,20 19,70 15,66 18,92 15,02 18,12 16,62 19,22	II: 16,125 $\pm$ 0,529 re: 18,99 $\pm$ 0,383	+ 0,165	2,024	-
Colchizin u. 4 Pinselungen m. Nicotinsäure- methylester	8a 8b 8c 8d	3237 3404 3750 3532	12,95 13,62 15,00 14,13	13,925 $\pm$ 0,497	- 2,035	1,96	+
	9a 9b 9c 9d 9e 9f 9g 9h 9i	3660 3660 3660 3660 3660 3660 3660 3660 3660	14,64 14,64 14,64 14,64 14,64 14,64 14,64 14,64 14,64				

Mittel	Versuchs- gruppen und Maus Nr.	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Maus (250 Bulbi)	Durchschn. Zahl d. Mitosen p/Matrix	GAM und Standard- abweichung jeder Versuchsgruppe	D	DS	S
Colchizin	1a	3726	14,90	15,96 $\pm$ 0,483	- 6,905	1,82	+
	1b	4088	16,35				
	1c	3922	15,69				
	1d	4225	16,90				
Colchizin u. 0,05 mg Adrenalin	10a	2500	10,00	9,055 $\pm$ 0,427	- 14,358	1,344	+
	10b	2320	9,28				
	10c	2175	8,70				
	10d	2060	8,24				
Colchizin u. 0,1 mg Adrenalin	11a	306	1,22	1,602 $\pm$ 0,189	+ 3,03	1,98	+
	11b	412	1,65				
	11c	500	2,00				
	11d	385	1,54				
Colchizin u. 0,3 ccm phys. NaCl-Lsg.	12a	4653	18,61	18,99 $\pm$ 0,507	+ 2,167	2,112	+
	12b	4820	19,28				
	12c	4497	17,99				
	12d	5020	20,08				
Colchizin u. 0,3 ccm Aqua bidest.	13a	4675	18,75	18,127 $\pm$ 0,573	+ 2,167	2,112	+
	13b	4390	17,56				
	13c	4232	16,92				
	13d	4821	19,28				

Tabelle V: Ergebnisse der Mitosenzählungen im Haarbulbus der am 13. Tag nach der Epilation (Anagen VI) nur mit Colchizin (Kontrolltiere), mit Colchizin und Adrenalin, mit Colchizin und phys. NaCl-Lösung sowie mit Colchizin und Aqua bidest. behandelten Mäuse

Erklärung der Abkürzungen siehe Tabelle I.

2. Abbildungen

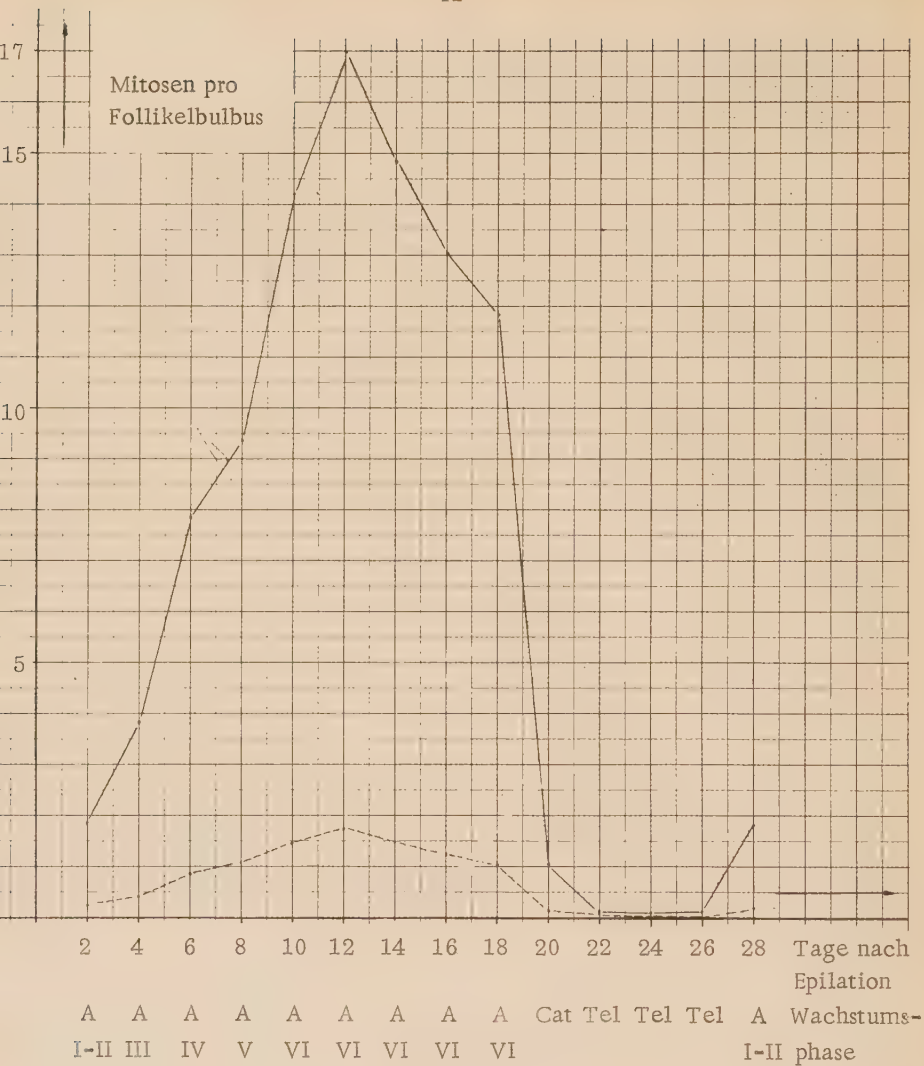


Abbildung 1: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Mitosezahl eines Follikelbulbus während des gesamten Haarzyklus, sowohl für die mit Colchizin behandelten Mäuse a, b, c (ausgezogene Linie) als auch für die unbehandelten Mäuse d, e (gestrichelte Linie). Diese Abbildung entstammt der Arbeit von Hans OHNACKER 1960.



Abbildung II: Durchschnittliche Anzahl der Mitosen eines Follikelbulbus nach Behandlung mit Bepanthen.

Gestrichelte Linie = Kurve der am 7. Tag nach Epilation (Anagen V) behandelten Tiere.

Ausgezogene Linie = Kurve der am 13. Tag nach Epilation (Anagen VI) behandelten Tiere.

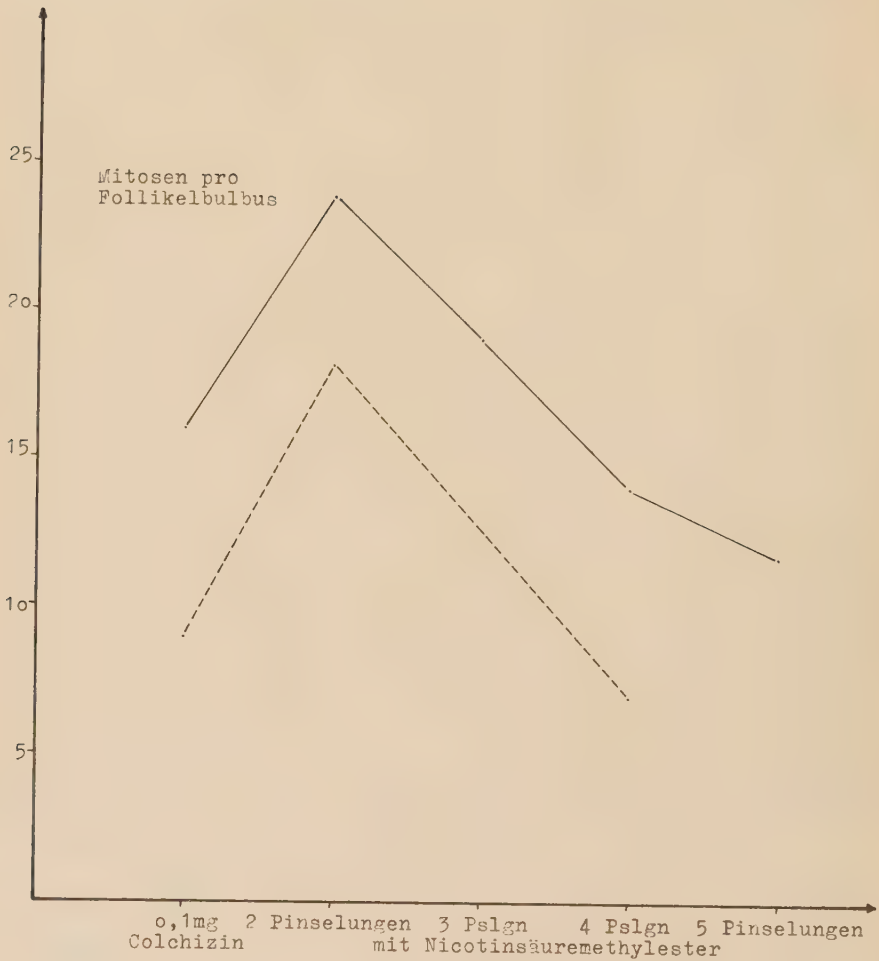


Abbildung III: Durchschnittliche Anzahl der Mitosen eines Follikelbulbus nach Behandlung mit Nicotinsäuremethylester.
Gestrichelte Linie = Kurve der am 7. Tag nach Epilation (Anagen V) behandelten Tiere.
Ausgezogene Linie = Kurve der am 13. Tag nach Epilation (Anagen VI) behandelten Tiere.

BERICHTIGUNG

Das Photo von Abb. IV gehört zum Text von Abb. VI und umgekehrt.

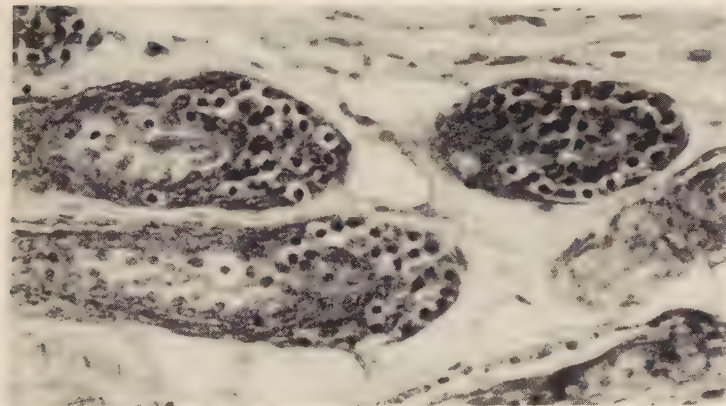


Abbildung V:
Längsschnitt der Haarfollikel einer
mit Colchizin und 0,05 ccm Be-
panthen behandelten Albinomaus
(Tier 2d) am 13. Tag nach Epilation
(Anagen VI).

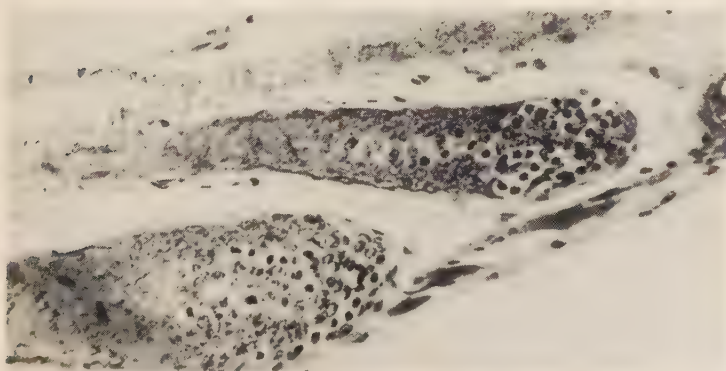


Abbildung IV:
Längsschnitt der Haarfollikel
einer nur mit Colchizin behan-
delten Albinomaus (Tier 1b) am
13. Tag nach Epilation (Anagen VI).



Abbildung VI:
Längsschnitt der Haarfollikel einer
mit Colchizin und 2 Pinselungen mit
Nicotinsäuremethylester behandelten
Albinomaus (Tier 6b) am 13. Tag nach
Epilation (Anagen VI).

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLEN, E. Cold Spr. Harb. Symp. Quant. Biol. 5, 104 (1937)
2. BACQ, Z. M. J. Pharmacol. 95, 1 (1949)
3. BORUM, K. Acta path. et microbiol. scand. 34, 521 (1954)
4. BRAUN-FALCO, O. u. H. THEISEN: Arch. klin. exper. Dermat. 208, 317 (1959)
5. BRUES, A. M. J. Physiol. Lond. 86, 63 (1936)
6. BULLOUGH, W. S. Proc. Roy. Soc. B 135, 212 (1948 a)
7. BULLOUGH, W. S. Proc. Roy. Soc. B 135, 233 (1948 b)
8. BULLOUGH, W. S. J. exper. Biol. 26, 76 (1949 a)
9. BULLOUGH, W. S. J. exper. Biol. 26, 83 (1949 b)
10. BULLOUGH, W. S. J. exper. Biol. 26, 261 (1949 c)
11. BULLOUGH, W. S. J. exper. Biol. 26, 287 (1949 d)
12. BULLOUGH, W. S. Biol. Rev. Cambridge Phil. Soc. 27, 133 (1952 a)
13. BULLOUGH, W. S. J. Endocrinol. 8, 265 (1952 b)
14. BULLOUGH, W. S. Vitamins and Hormones 13, 261 (1955 a)
15. BULLOUGH, W. S. Exper. Cell Research 9, 108 (1955 b)
16. BULLOUGH, W. S. u. E. A. EISA: J. exper. Biol. 27, 257 (1950)
17. BULLOUGH, W. S. u. E. B. LAURENCE: The Biology of Hair Growth. Hrsg. v. W. Montagna u. R. A. Ellis, Academic Press, New York, 8, 171 (1958)
18. BUTCHER, E. O. Anat. Record 61, 5 (1934)
19. BUTCHER, E. O. Ann. New York Acad. Sci. 53, 508 (1951)
20. CHASE, H. B. Physiol. Revs. 34, 113 (1954)
21. CHASE, H. B., W. MONTAGNA u. J. D. MALONE: Anat. Record 116, 75 (1953)
22. CHASE, H. B., H. RAUCH u. V. W. SMITH: Physiol. Zool. 24, 1 (1951)
23. COLLINS, H. H. J. exper. Zool. 27, 73 (1918)
24. DAFT, F. S. u. W. H. SEBRELL: U. S. Public Health Reports 54, 2247 (1939)
25. DANNEEL, R. Zs. Morph. u. Ökol. Tiere 20, 733 (1931)
26. DAVID, L. T. J. exper. Zool. 68, 501 (1934)
27. De HARVEN, Et. Rev. belge Path. et Med. exp. 25, 277 (1956)
28. DEANE, H. W. u. J. M. McKIBBIN: Endocrinology 38, 385 (1946)
29. DIEKE, S. H. Endocrinology 42, 315 (1948)
30. DRY, F. W. J. Genetics 16, 287 (1926)
31. DURWARD, A. u. K. M. RUDALL: J. Anat. Lond. 83, 325 (1949)
32. DURWARD, A. u. K. M. RUDALL: J. Anat. Lond. 84, 66 (1950)

33. DUSTIN, A. P. Bull. acad. roy. de Med. de Belgique 14, 487 (1934)
34. DUSTIN, A. P. Arch. exper. Zellforsch. 22, 395 (1939)
35. EMMENS, L. W. J. Endocrinol. 3, 64 (1942)
36. EISENSTEIN, A. B. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 91, 657 (1956)
37. EISENSTEIN, A. B. Endocrinology 60, 298 (1957)
38. EMERSON, G. A. u. H. M. EVANS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 46, 655 (1941)
39. FRANCAVIGLIA u. TURCHETTI, zit. nach Condorelli: Schweiz. med. Wschr. 78, H. 38 (1948)
40. FRASER, A. S. J. exper. Zool. 117, 15 (1951)
41. FRASER, D. A. Anat. Record 38, 203 (1928)
42. FRASER, A. S. u. T. NAY: Australian J. Biol. Sci. 6, 645 (1953)
43. FRASER, A. S. u. T. NAY: Australian J. Biol. Sci. 8, 420 (1955)
44. FRIDERICH, H. u. F. AICHINGER: Dermat. Wschr. 122, H. 37 (1950)
45. GIBBS, H. F. Anat. Record 80, 61 (1941)
46. GIOVANNINI, S. Arch. mikroskop. Anat. Berlin 36, 528 (1890)
47. GOODMAN, L. u. A. GILMAN: "The Pharmacological Basis of Therapeutics. A Textbook of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics for Physicians and Medical Students". The Macmillan Company, New York, S. 239 (1941)
48. GRUND, W. Ärztl. Praxis 4, H. 31 (1952)
49. GSELL, J. L. Schweiz. med. Wschr. 74, 1171 (1944)
50. HADDOW, A., L. A. ELSON, E. M. F. ROE, K. M. RUDALL u. G. M. TIMMIS: Nature Lond. 155, 379 (1945)
51. HADDOW, A. u. K. M. RUDALL: Endeavour 4, 141 (1945)
52. HURLEY, L. S. u. J. B. MACKENZIE: J. of Nutrition 54, 403 (1954)
53. JUKES, T. H. J. Amer. Chem. Soc. 61, 975 (1939)
54. JÜRGENS, R. u. H. PFALTZ: Ztschr. f. Vitaminforsch. 14, 243 (1944)
55. KIRSCH, I. (1960) nicht veröffentlicht
56. KLINKEN-RASMUSSEN, L.: Acta path. et microbiol. scand. 35, 523 (1954)
57. KORINTENBERG, I. (1960) nicht veröffentlicht
58. KÜNTZEL, A., C. VAGO u. A. SEITZ: Collegium 11, 85 (1937)
59. LEBLOND, C. P. u. C. E. STEVENS: Anat. Record 100, 357 (1948)
60. LIPMANN, F. J. biol. Chem. 160, 173 (1945)
61. LITS, F. J. Compt. rend. Soc. de Biol. 115, 1421 (1934)
62. LONGWELL, B. B., A. E. REIF u. E. HANSBURY: Endocrinology 62, 565 (1958)
63. LORD, E. Biometrika, London 34, 41 (1947)

64. LUNKENHEIMER, E. u. F. POUW: Münch. med. Wschr. 93, 44 (1951) 2209
65. LYNEN, F., E. REICHERT u. L. RUEFF: Liebig's Ann. 574, 1 (1951)
66. MOHN, M. P. "The Biology of Hair Growth". Hrsg. v. W. Montagna u. R. A. Ellis, Academic Press, New York, 15, 335 (1958)
67. MONTAGNA, W. "The Structure and Function of Skin", Academic Press, New York (1956)
68. MONTAGNA, W. u. E. J. van SCOTT: "The Biology of Hair Growth". Hrsg. v. W. Montagna u. R. A. Ellis, Academic Press, New York, S. 39 (1958)
69. MORGAN, A. F. u. H. D. SIMMS: J. of Nutrition 19, 233 (1940)
70. MOTTRAM, J. G. Nature, London 155, 729 (1945)
71. NOVELLI, G. D. Physiol. Rev. 33, 525 (1953)
72. OESCH, F. Schweiz. med. Wschr. 76, 6 (1946)
73. OHNACKER, Hans Med. Diss. Mainz (1960)
74. OHNACKER, Helmut Med. Diss. Mainz (1960)
75. OWENS, H. S., M. TRAUTMAN u. E. WOODS: Science 93, 406 (1941)
76. PFALTZ, H. Ztschr. f. Vitaminforsch. 13, 236 (1943)
77. "Roche Merkblatt". Hrsg. v. Deutsche Hoffmann-La Roche AG., Juni 1959
78. SCHÖLZKE, K.-H. Dermat. Wschr. 123, 145 (1951)
79. SENTEN, P. Montpellier med. 21-22, 491 (1942 a)
80. SENTEN, P. Montpellier med. 21-22, 494 (1942 b)
81. SENTEN, P. J. de Radiol. et d'Electrol., Paris, 27, 540 (1946)
82. SPIES zit. n. Condorelli: Schweiz. med. Wschr. 78, 38 (1948)
83. STEPP, W., J. KÜHNAU u. H. SCHROEDER: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart (1952)
84. STÖHR, Ph. Anat. Hefte 23, 1-66 (1903)
85. UNNA, K. Amer. J. Physiol. 133, 473 (1941)
86. UNNA, K., G. V. RICHARDS u. W. L. SAMPSON: J. Nutrit. 22, 553 (1941)
87. WALAAS, E. Thesis submitted to the University of Oslo (1954)
88. WIEGEL, O. (1960) nicht veröffentlicht
89. WILLIAMS, R. J., C. M. LYMAN, G. E. GOODYEAR, J. H. TRUESDAIL u. D. HOLADAY: J. Amer. Chem. Soc. 55, 2912 (1933)
90. WINTERS, R. W., R. B. SCHULTZ u. W. A. KREHL: Recent Advances in Nutritional Res. 5, 39 (1952)
91. WOLBACH, S. B. Ann. New York Acad. Sci. 53, 517 (1951)
92. WOLF, F. Med. Kosmetik 4, 110 (1957)

93. WOOLLEY, D. W. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 46, 565 (1941).
94. WOOLLEY, D. W., H. A. WAISMAN u. J. ELVEHJEM: J. biol. Chem. 129,
573 (1939)

Herrn Professor Dr.med. O. Braun-Falco, Oberarzt der Universitäts-
hautklinik Mainz, von dem die Anregung zur Durchführung dieser
Arbeit ausging, möchte ich für die wertvolle Beratung bei der Arbeit
und für die Übernahme des Referates recht herzlich danken.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr.med. E. Keining,
Direktor der Universitätsklinik Mainz, spreche ich für die wohl-
wollende Förderung und Übernahme des Korreferates meinen verbindlich-
sten Dank aus.



LEBENS LAUF

Am 5.X.1922 wurde ich, Georgi Georgiev, als Sohn des Lehrers Jordan Georgiev und seiner Ehefrau Maria, geb. Atanassowa, in Nova-Nadejda, Bulgarien, geboren.

Nach der Grundschulzeit besuchte ich das Progymnasium in Dimitrowgrad und das Gymnasium in Stara-Zagora, wo ich 1942 die Reifeprüfung ablegte. Im Oktober desselben Jahres erfolgte meine Immatrikulation an der Universität Sofia, an der ich bis 1949 sieben Semester Medizin und vier Semester Jura studierte. 1948 bestand ich das Physikum. Aus politischen Gründen verließ ich im Juli 1949 Bulgarien. Danach lebte ich in der Türkei, Italien und Frankreich. Seit November 1951 befinde ich mich in Deutschland. Im Herbst 1952 erfolgte meine Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Am 25.XI.1957 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß in Mainz die ärztliche Prüfung. Anschließend war ich in der Inneren Abteilung des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim bis zum 15.IV.1958 tätig. Seit dieser Zeit arbeite ich als Pflichtassistent und nunmehr als Volontärassistent an der Universitätshautklinik Mainz.





